Environnement Canada | Environment Canada
Santé Canada | Health Canada

Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)

LISTE DES SUBSTANCES D'INTÉRÊT PRIORITAIRE
RAPPORT D'ÉVALUATION

Chloroforme

Canada

Données de catalogage avant publication (Canada)

Chloroforme

(Liste des substances d'intérêt prioritaire)
Publ. aussi en anglais sous le titre : *Chloroform.*
Publ. en collaboration avec Santé Canada.
En tête du titre : *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (1999)
Comprend des références bibliographiques.
Publ. aussi sur l'Internet.
ISBN 0-662-84933-7
N° de cat. En40-215/56F

1. Chloroforme – Toxicologie – Canada.
2. Chloroforme – Aspect de l'environnement – Canada.
3. Environnement – Surveillance – Canada.
I. Canada. Environnement Canada.
II. Canada. Santé Canada.
III. Coll.

TD196.C45C44 2000 363.738'4 C00-980346-7

De plus amples renseignements peuvent être obtenus du site Web d'Environnement Canada à www.ec.gc.ca ou de l'Informathèque au 1 800 668-6767.

© Ministère des Travaux publics et des Services gouvernementaux Canada 2001

101-04625/

Loi canadienne sur la protection de l'environnement [1999]

LISTE DES SUBSTANCES D'INTÉRÊT PRIORITAIRE RAPPORT D'ÉVALUATION

Chloroforme

Environnement Canada
Santé Canada

Février 2001

TABLE DES MATIÈRES

SYNOPSIS 1

1.0 INTRODUCTION 3

2.0 RÉSUMÉ DE L'INFORMATION ESSENTIELLE À L'ÉVALUATION DU CARACTÈRE « TOXIQUE » AU SENS DE LA LCPE 1999 7

2.1 Identité et propriétés physico-chimiques 7

2.2 Caractérisation de la pénétration du chloroforme dans l'environnement 7

2.2.1 Production, importation, usages 7

2.2.2 Sources et rejets 9

2.2.2.1 Sources naturelles 9

2.2.2.2 Sources anthropiques 9

2.3 Caractérisation de l'exposition 11

2.3.1 Devenir dans l'environnement 11

2.3.1.1 Air 11

2.3.1.2 Eau 11

2.3.1.3 Sédiments et sols 12

2.3.1.4 Biote 13

2.3.2 Concentrations dans l'environnement 13

2.3.2.1 Air ambiant 13

2.3.2.2 Air intérieur 14

2.3.2.3 Eaux de surface 15

2.3.2.4 Sols et sédiments 16

2.3.2.5 Eaux souterraines 16

2.3.2.6 Biote 16

2.3.2.7 Eau potable 17

2.3.2.8 Aliments 19

2.3.2.9 Produits de consommation 20

2.3.2.10 Tissus et liquides humains 21

2.3.2.11 Douches et bains 21

2.3.2.12 Piscines intérieures 24

2.4 Caractérisation des effets 25

2.4.1 Écotoxicologie 25

2.4.1.1 Organismes terrestres 25

2.4.1.2 Organismes aquatiques 25

2.4.2 Effets atmosphériques abiotiques 26

2.4.3 Animaux expérimentaux et in vitro 28

2.4.3.1 Toxicité aiguë 28
2.4.3.2 Toxicité à court terme 29
2.4.3.3 Toxicité subchronique 29
2.4.3.4 Toxicité chronique et cancérogénicité 32
2.4.3.4.1 Foie 34
2.4.3.4.2 Rein 35
2.4.3.4.3 Nez 37
2.4.3.5 Génotoxicité 38
2.4.3.6 Toxicité pour la fonction de reproduction et le développement 46
2.4.3.7 Toxicocinétique et mode d'action 46
2.4.3.7.1 Cinétique, métabolisme et relation avec les lésions tissulaires 47
2.4.3.7.2 Modèles pharmacocinétiques 51
2.4.3.7.3 Recherches sur la prolifération régénérative de cellules 53
2.4.4 Êtres humains 57

3.0 ÉVALUATION DU CARACTÈRE « TOXIQUE » AU SENS DE LA LCPE 1999 59

3.1 LCPE 1999, 64a) : Environnement 59
3.1.1 Paramètres de l'évaluation 59
3.1.2 Caractérisation du risque environnemental 59
3.1.2.1 Organismes terrestres 59
3.1.2.2 Organismes aquatiques 60
3.1.2.2.1 Organismes pélagiques dulçaquicoles 60
3.1.2.2.2 Organismes vivant dans les eaux souterraines 61
3.1.2.3 Discussion sur l'incertitude 63

3.2 LCPE 1999, 64*b*) : Environnement essentiel pour la vie 63

3.3 LCPE 1999, 64*c*) : Santé humaine 65
3.3.1 Exposition estimative de la population 65
3.3.1.1 Estimations déterministes de l'exposition de la population générale au chloroforme 65
3.3.1.2 Estimations probabilistes de l'exposition de la population générale au chloroforme 67
3.3.2 Caractérisation du danger 68
3.3.2.1 Cancer 68
3.3.2.2 Effets non néoplasiques 73
3.3.3 Analyses exposition/réponse 73
3.3.3.1 Cancer 73
3.3.3.2 Effets non néoplasiques 79
3.3.4 Caractérisation du risque pour la santé humaine 87
3.3.5 Incertitudes et degré de confiance dans la caractérisation du risque pour la santé humaine 88

3.4 Conclusions 92

3.5 Considérations relatives au suivi (mesures à prendre) 92

4.0 BIBLIOGRAPHIE 93

ANNEXE A STRATÉGIES DE RECHERCHE UTILISÉES POUR RELEVER LES DONNÉES PERTINENTES 123

LISTE DE TABLEAUX

TABLEAU 1 Propriétés physico-chimiques du chloroforme 8

TABLEAU 2 Concentrations de chloroforme dans l'eau potable au Canada, au cours des années 1990 18

TABLEAU 3 Répartition des concentrations de chloroforme dans l'eau potable, d'après les données des provinces et des territoires 18

TABLEAU 4 Incidence des kystes lipidiques d'après l'étude des effets chroniques sur le chien (Heywood *et al.*, 1979) 30

TABLEAU 5 Sommaire de la réaction tumorale du foie au chloroforme (adapté de l'ILSI, 1997) 31

TABLEAU 6 Sommaire de la réaction tumorale du rein au chloroforme (adapté de l'ILSI, 1997) 33

TABLEAU 7 Constatations histopathologiques pertinentes sur les reins des rats mâles Osborne-Mendel de l'essai biologique relatif à l'eau potable de Jorgenson *et al.* (1985) [d'après Hard *et al.*, sous presse] 36

TABLEAU 8 Survol des essais génotoxicologiques 39

TABLEAU 9 Valeurs des paramètres physiologiques et métaboliques utilisés pour la simulation du modèle physiologique 50

TABLEAU 10 Sommaire des quotients de risque du chloroforme pour les besoins de l'alinéa 64*a*) de la LCPE 1999 60

TABLEAU 11 Sommaire des quotients de risque pour les organismes pélagiques d'eau douce 62

TABLEAU 12 Estimations déterministes de la dose journalière moyenne de chloroforme dans la population générale 64

TABLEAU 13 Limites supérieures de la dose journalière de chloroforme de la population générale 66

TABLEAU 14 Doses efficaces chez les animaux de laboratoire exposés au chloroforme par administration d'un bol (présentation limitée aux études dans lesquelles on a signalé les concentrations efficaces minimales) 77

TABLEAU 15 Doses efficaces chez les animaux de laboratoire exposés au chloroforme par l'eau potable (présentation limitée aux études dans lesquelles on a signalé les concentrations efficaces minimales) 80

TABLEAU 16 Doses efficaces chez les animaux de laboratoire exposés au chloroforme par inhalation (présentation limitée aux études dans lesquelles on a signalé les concentrations efficaces minimales) 81

TABLEAU 17 Concentrations recommandées dans les milieux, pour les scénarios d'exposition médiane et d'exposition aux percentiles supérieurs pour le modèle pharmacocinétique 84

TABLEAU 18 Valeurs des paramètres d'entrée représentant les estimations médianes des concentrations de chloroforme à utiliser dans le scénario de l'exposition à plusieurs milieux 88

TABLEAU 19 Valeurs des paramètres d'entrée représentant le 95^{e} percentile des concentrations de chloroforme à utiliser dans le scénario de l'exposition à plusieurs milieux 89

LIST DES FIGURES

FIGURE 1 Dose tumorigène pour les tissus (humains), pour l'incidence combinée des adénomes et des adénocarcinomes rénaux chez les rats Osborne-Mendel (Jorgenson *et al.*, 1985, Heywood *et al.*, 1979) 76

FIGURE 2 Dose de référence dans les tissus (humains) pour l'incidence des kystes lipidiques hépatiques chez le chien (Heywood *et al.*, 1979) 87

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACFPC	Association canadienne des fabricants de produits chimiques
CAS	*Chemical Abstracts Service*
CE_{50}	concentration efficace médiane
CFC	chlorofluoroalcane, chlorofluorocarbure, chlorofluorocarbone
CHO	ovaire de hamster chinois
CL_{50}	concentration létale médiane
CMENO	concentration minimale avec effet nocif observé
CMEO	concentration minimale avec effet observé
COV	composé organique volatil
CR	concentration de référence
CSENO	concentration sans effet nocif observé
CSEO	concentration sans effet observé
CT_5	concentration tumorigène correspondant à une augmentation de 5 % de l'incidence des tumeurs par rapport à l'incidence de base
CYP	cytochrome P450
DL_{50}	dose létale médiane
DR	dose de référence
ECS	échange de chromatides sœurs
EPA	*Environmental Protection Agency* (États-Unis)
FBC	facteur de bioconcentration
FDA	*Food and Drug Administration* (États-Unis)
FEP	fluoroéthylène-propylène
HCFC	hydrochlorofluoroalcane, hydrochlorofluorocarbure, hydrochlorofluorocarbone,
i.c.	intervalle de confiance
ILSI	*International Life Sciences Institute*
INRP	Inventaire national des rejets de polluants
K_{co}	coefficient de partage entre le carbone organique et l'eau
K_{oe}	coefficient de partage entre l'octanol et l'eau
l.d.	limite de détection
LCPE	*Loi canadienne sur la protection de l'environnement*
LCPE 1999	*Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*
l.i.c.	limite inférieure de confiance
LSIP	Liste des substances d'intérêt prioritaire
NCI	*National Cancer Institute* (États-Unis)
PCPO	potentiel de création photochimique d'ozone
PDO	potentiel de destruction de l'ozone
PISSC	Programme international sur la sécurité des substances chimiques

PNSPA	Programme national de surveillance de la pollution atmosphérique
ppt	partie par billion picogramme
PRP	potentiel de réchauffement de la planète
PTFE	poly(tétrafluoroéthylène)
RNSPA	Réseau national de surveillance de la pollution atmosphérique
RTECS	*Registry of Toxic Effects of Chemical Substances*
SEE	Suivi des effets sur l'environnement (base de données)
SNC	système nerveux central
SPD	sous-produit de la désinfection
THM	trihalométhane
VCT	valeur critique de la toxicité
VEE	valeur estimée de l'exposition
VESEO	valeur estimée sans effet observé

SYNOPSIS

Le chloroforme sert de solvant et à la synthèse d'autres produits chimiques. Son emploi comme matière première pour la fabrication du poly(tétrafluoroéthylène) et d'autres polymères fluorés croît au rythme d'environ 4 à 6 % par année. Des quantités notables sont libérées, indirectement, par suite des réactions du chlore avec des substances organiques et comme sous-produit de la désinfection de l'eau potable et des eaux usées au chlore. Même s'il n'est plus fabriqué au Canada, le chloroforme risque toujours de pénétrer dans l'environnement par suite de son utilisation ainsi que de son rejet délibéré et accidentel et, aussi, du transport atmosphérique à grande distance.

Dans la plupart des cas, les rejets se font dans l'atmosphère. Dans la troposphère, le chloroforme peut être dégradé par les radicaux hydroxyle ou ramené à la surface par les précipitations. Le chloroforme libéré dans les eaux de surface ou le sol se retrouvera dans l'atmosphère en raison de sa forte volatilité. Étant donné sa faible affinité pour le carbone organique et les lipides, il n'a pas beaucoup tendance à passer de l'atmosphère dans les sols, les sédiments ou les tissus. Le chloroforme peut persister dans les eaux souterraines, parce que la volatilisation y est limitée par l'absence de contact avec l'atmosphère, tandis que la biodégradation est lente, en milieu anaérobie, et presque inexistante dans la plupart des milieux aérobies. Le composé ne semble pas se bioconcentrer notablement chez les organismes aquatiques, comme l'indique son log K_{oe} de 1,97.

Au Canada, on a décelé du chloroforme dans l'air, les eaux de surface, les eaux souterraines et l'eau potable.

On possède des données sur la toxicité de la substance pour les micro-organismes, les algues, les invertébrés aquatiques, les poissons, les amphibiens et les mammifères de laboratoire. On n'a cependant pas relevé de données sur sa toxicité pour les oiseaux ou les mammifères sauvages. Le chloroforme présent dans l'atmosphère, les eaux de surface et les eaux souterraines du Canada ne semble pas menacer sensiblement les populations d'organismes terrestres ou aquatiques.

Le chloroforme n'est pas un agent contribuant à la destruction de l'ozone stratosphérique, puisque la charge nette de chlore dans la stratosphère due à la substance même et à ses produits de dégradation est faible. Le chloroforme ne contribue pas notablement aux changements climatiques ni à la formation d'ozone troposphérique.

Au Canada, la population générale est exposée au chloroforme principalement par l'air intérieur et l'eau potable. L'apport estimé d'une seule douche journalière de 10 minutes excède celui de toutes les autres voies d'exposition.

Le chloroforme a provoqué des tumeurs du foie chez les souris et des tumeurs du rein chez les souris et les rats. La preuve, qui est plus étoffée pour les tumeurs hépatiques et rénales chez les souris et plus limitée pour les tumeurs rénales chez les rats, montre que le chloroforme peut être cancérogène uniquement à des concentrations provoquant les lésions prodromiques obligatoires de la cytotoxicité et des réactions régénératives prolifératives. Cette cytotoxicité est principalement reliée à la vitesse de formation de métabolites réactifs, oxydants, principalement le phosgène.

Les effets non cancérogènes observés le plus souvent aux concentrations ou aux doses minimales, après exposition répétée de rats et de souris, sont la cytotoxicité durable et les prolifération régénératives persistantes. Pour ce qui concerne le cancer, les organes cibles sont le

foie (région centrolobulaire) et le rein (cortex). En outre, le chloroforme a provoqué des lésions nasales chez les rats et les souris exposés par inhalation et ingestion à des concentrations ou à des doses minimales.

Les doses tissulaires modélisées pour un scénario d'exposition de 24 heures de la population générale du Canada sont inférieures aux doses correspondant aux valeurs considérées comme convenables en tant que concentrations ou doses admissibles pour les effets cancérogènes et non cancérogènes. La concentration admissible est la concentration à laquelle on estime qu'une personne peut être exposée quotidiennement, sa vie durant, sans en subir d'effets nocifs.

D'après l'information disponible, on conclut que le chloroforme ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou en une concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique; ni à constituer ou à pouvoir constituer un danger pour l'environnement essentiel pour la vie; ni à constituer ou à pouvoir constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines. En conséquence, le chloroforme n'est pas considéré comme « toxique » au sens de l'article 64 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* [LCPE 1999] et la recherche d'options pour réduire l'exposition en vertu de la LCPE 1999 n'est pas considérée comme prioritaire pour le moment. Cependant, cette conclusion se fonde sur les utilisations actuelles du produit; il faudrait donc continuer de surveiller les rejets de ce composé pour s'assurer que l'exposition n'augmente pas notablement.

Comme on estime que la douche contribue le plus, à elle seule, à la dose journalière totale de chloroforme par l'eau potable, les mesures visant à réduire cet apport seront des plus efficaces pour réduire au minimum l'exposition du grand public.

1.0 INTRODUCTION

La *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* [LCPE 1999] exige des ministres fédéraux de l'Environnement et de la Santé qu'ils préparent et publient une liste des substances d'intérêt prioritaire, identifiant les substances chimiques, les groupes de substances chimiques, les effluents et les déchets, qui peuvent être nocifs pour l'environnement ou constituer un danger pour la santé humaine. La Loi exige également des deux ministres qu'ils évaluent ces substances et qu'ils déterminent si elles sont effectivement ou potentiellement « toxiques » au sens de l'article 64 de la Loi :

> [...] est toxique toute substance qui pénètre ou peut pénétrer dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou dans des conditions de nature à :
>
> a) avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique;
>
> b) mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie ;
>
> c) constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines.

Les substances dont l'évaluation révèle la toxicité au sens de l'article 64 peuvent être inscrites dans l'annexe I de la Loi, et on peut envisager, à leur égard, d'éventuelles mesures de gestion du risque, par exemple un règlement, des lignes directrices des plans de prévention de la pollution ou des codes de pratiques, pour en régir le cycle de vie (de la recherche-développement à l'élimination finale en passant par la fabrication, l'utilisation, l'entreposage et le transport).

D'après l'analyse initiale de l'information facilement accessible, les motifs d'évaluation du chloroforme fournis par la Commission consultative d'experts auprès des ministres sur la deuxième liste de substances d'intérêt prioritaire (Commission consultative, 1995) étaient les suivants :

> Le chloroforme est présent dans l'eau potable, les aliments, l'air intérieur et l'air extérieur. On en importe pour diverses applications industrielles et c'est un sous-produit important, quantitativement, de la chloration de l'eau. La plupart des rejets industriels dans l'environnement se font vers l'atmosphère.
> Le chloroforme est cancérogène et génotoxique pour les animaux, et il serait cancérogène pour l'espèce humaine. Un groupe international d'experts a collecté de l'information sur cette substance, l'a examinée et l'a évaluée. Une évaluation est nécessaire pour caractériser le degré d'exposition et les risques connexes pour la santé humaine et l'environnement au Canada.

On peut obtenir dans des documents connexes des descriptions des méthodes utilisées pour évaluer les effets des substances d'intérêt prioritaire sur l'environnement et la santé humaine. Un document intitulé « Évaluation environnementale des substances d'intérêt prioritaire conformément à la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*, Guide, version 1.0, mars 1997 » (Environnement Canada, 1997a) a été publié pour servir de guide à l'évaluation environnementale des substances d'intérêt prioritaire au Canada. On peut acheter ce document en le commandant des :

> Publications sur la protection de l'environnement
> Direction générale de l'avancement des technologies environnementales
> Environnement Canada
> Ottawa (Ontario)
> K1A 0H3

On peut également l'obtenir sur le site Web de la Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux à l'adresse www.ec.gc.ca/cceb1/ese/fre/esehome.htm sous le titre de « Guide technique ». Il est à noter que la démarche ici décrite a été modifiée de façon à tenir compte des récents progrès réalisés en ce qui concerne les méthodes d'évaluation du risque, qui seront mentionnés dansles futures versions du guide de l'évaluation environnementale des substances d'intérêt prioritaire.

La méthode utilisée pour évaluer les effets sur la santé humaine est exposée dans la publication de la Direction de l'hygiène du milieu intitulée « *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* — L'évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire » (Santé Canada, 1994), qu'on peut obtenir auprès du :

Centre de l'hygiène du milieu
Pièce 104
Santé Canada
Pré Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2

ou par le site Web des publications de la Direction de l'hygiène du milieu (www.hc-sc.gc.ca/ehp/ehd/catalogue/bch.htm). La méthode est également décrite dans un article publié dans le *Journal of Environmental Science and Health — Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews* (Meek *et al.*, 1994). À remarquer que la démarche décrite dans cet article a évolué et intègre désormais les avancées récentes des méthodes d'évaluation du risque, qui sont décrites sur la page Web de la Division des substances environnementales (www.hc-sc.gc.ca/ehp/ehd/bch/env_contaminants/psap/psap.htm) et qui seront abordées dans des livraisons ultérieures du document sur la méthode d'évaluation des effets sur la santé humaine.

Les stratégies de recherche employées pour localiser les données utiles à l'évaluation des effets potentiels sur l'environnement (antérieures à juillet 1999) et sur la santé humaine (antérieures à octobre 1999) sont présentées dans l'annexe A. Au besoin, des articles de synthèse ont été consultés. Cependant, toutes les études originales formant la base de la détermination du caractère « toxique » ou non du chloroforme, au sens de la LCPE 1999, ont été soumises à l'évaluation critique du personnel d'Environnement Canada (pénétration dans l'environnement, exposition, effets environnementaux) et de Santé Canada (exposition des humains, effets sur la santé humaine).

Les sections du présent rapport d'évaluation concernant l'évaluation environnementale ont été préparées par D. Moore et L. Pirie, du groupe Cadmus Inc., au nom d'Environnement Canada, révisées par D. Caldbick et K. Taylor, d'Environnement Canada, puis revues par les membres du Groupe-ressource environnemental, créé par Environnement Canada, à l'appui de l'évaluation environnementale :

P. Doyle, Environnement Canada
W. Hayes, *Dow Chemical*
K. Kaiser, Environnement Canada

Les sections du rapport d'évaluation et la documentation complémentaire qui concernent l'environnement (Environnement Canada, 1999a) ont également été révisées à Environnement Canada par P. Cureton et D. Dubé ainsi qu'à l'externe, par les personnes suivantes :

D. Averill, *Water Technology International Corporation*
W.J. Birge, Université du Kentucky
N. Bunce, Université de Guelph
D.B. Carlisle, Brez-Carlisle Inc.
L. Gammie, AQUALTA
D. Gessford, *Dow Chemical Company*
M.D. Kercher, Université du Kentucky
D.J. Price, Université du Kentucky

Les sections du présent rapport d'évaluation concernant la santé se fondent, en partie, sur les délibérations de deux groupes d'experts, auxquelles ont participé des fonctionnaires de Santé Canada. Il s'agissait d'un groupe de travail sur le chloroforme du PISSC (OMS, 1994) et d'un groupe d'experts convoqué par l'ILSI, pour effectuer des études de cas sur le chloroforme et l'acide dichloroacétique, dans le contexte des lignes directrices révisées sur le cancer, publiées en 1996 par l'EPA des États-Unis (ILSI, 1997).

La monographie du PISSC sur les effets du chloroforme sur la santé a été publiée en 1994. La première ébauche a été rédigée par le Dr J. Fouw, de l'Institut national de santé publique et de protection de l'environnement de Bilthoven (Pays-Bas). Elle a ensuite été diffusée aux agents du PISSC, pour observations. L'ébauche révisée a alors été mise en forme finale au cours d'une réunion des membres mentionnés ci-dessous du groupe de travail, qui a eu lieu à Genève, du 15 au 19 novembre 1993 :

M.W. Anders, Université de Rochester, New York (États-Unis)
D. Anderson, *British Industrial Biological Research Association*, Surrey (Royaume-Uni)
R.J. Bull, Université de l'État de Washington, Pullman, Washington (États-Unis)
C.D. Carrington, FDA, Washington, D.C. (États-Unis)
M. Crookes, *Building Research Establishment*, Watford (Royaume-Uni)
J. de Fouw, Institut national de santé publique et de protection de l'environnement, Bilthoven (Pays-Bas) [rapporteur]
E. Elovaara, Institut de santé professionnelle, Helsinki (Finlande)
M.E. Meek, Santé Canada, Ottawa (Canada) (président)
R. Pegram, U.S. EPA, *Research Triangle Park*, Caroline du Nord (États-Unis)
S.A. Soliman, Université du roi Sa'ud du Qasim, Burayda (Arabie saoudite)
L. Vittozzi, Instituto Superiore di Sanita, Rome (Italie)
P.P. Yao, Académie chinoise de médecine préventive, Beijing (Chine)

Le Groupe d'experts de l'ILSI, qui s'est réuni pour la première fois en septembre 1996, était constitué comme suit :

M. Andersen, ICF Kaiser International (président)
G. Boorman, *National Institute of Environmental Health Sciences*
D. Brusick, Les Laboratoires Covance Inc.
S. Cohen, Centre médical de l'Université du Nebraska
Y. Dragan, Laboratoire McArdle de recherche sur le cancer
C. Frederick, Cie Rohm & Haas
J. Goodman, Université de l'État du Michigan
G. Hard, *American Health Foundation*
M.E. Meek, Santé Canada
E. O'Flaherty, Université de Cincinnati

L'ébauche finale du rapport du Groupe d'experts sur le chloroforme a été révisée, à l'externe, par :

C. Klaassen, Centre médical de l'Université du Kansas
R. Melnick, *National Institute of Environmental Health Sciences*
L. Rhomberg, Centre Harvard d'analyse du risque.

On a actualisé le résultat de ces évaluations et on l'a pris en considération dans le contexte de la méthode d'évaluation du caractère « toxique » au sens de l'alinéa 64*c*) de la LCPE 1999. En outre, le groupe K.S. Crump (ICF Kaiser, 1999) a perfectionné le modèle pharmacocinétique pour les animaux utilisé par ILSI (1997) et extrapolé le modèle aux humains.

Le contenu des sections du présent rapport d'évaluation relatives à la santé et de la documentation complémentaire (Santé Canada, 1999) a été préparé par les fonctionnaires suivants de Santé Canada :

R. Beauchamp
G. Long
M.E. Meek
D. Moir
L. Turner
M. Walker

D. Blakey, de la Division des intoxications environnementales et professionnelles a révisé la section du rapport concernant la génotoxicité. Le modèle pharmacocinétique mentionné dans le rapport a été révisé à l'extérieur par M. Gargas, ChemRisk, McLaren Hart Inc.

Les sections du rapport d'évaluation sur la toxicité ont été examinées à l'extérieur par :

M. Andersen, Université de l'État du Colorado
B. Butterworth, Institut de toxicologie de l'industrie chimique
J. Wiltse, *Office of Water*, U.S. EPA
D. Wolf, *National Health and Environmental Effects Research Laboratory*, U.S. EPA.

Les sections du rapport d'évaluation ayant trait à la santé ont été examinées et approuvées par l'assemblée de la Gestion des risques de la Direction générale de la protection de la santé (Santé Canada).

L'ensemble du rapport d'évaluation a été révisé et approuvé par le Comité de gestion de la LCPE d'Environnement Canada et de Santé Canada.

Une ébauche du rapport d'évaluation a été mis à la disposition du public pour une période d'examen de 60 jours (du 3 juin au 2 août, 2000) [Environnement Canada et Santé Canada, 2000]. Après l'étude des commentaires reçus, on a révisé le rapport d'évaluation en conséquence. Un résumé des commentaires du public et de leurs réponses est disponible sur Internet à l'adresse :

www.ec.gc.ca/cceb1/fre/final/index_f.html

Le texte du rapport a été construit de façon à aborder en premier lieu les effets sur l'environnement [qui sont utiles à la détermination du caractère « toxique » de la substance au sens des alinéas 64*a*) et *b*)], puis les effets sur la santé humaine [utiles à la détermination du caractère « toxique » au sens de l'alinéa 64*c*)].

On peut obtenir un exemplaire du présent rapport d'évaluation, sur demande, à :

L'Informathèque
Environnement Canada
Rez-de-chaussée, Place Vincent-Massey
351, boul. St-Joseph
Hull (Québec)
K1A 0H3

ou sur Internet à l'adresse suivante :

www.ec.gc.ca/cceb1/fre/final/index_f.html

On peut obtenir la documentation complémentaire inédite (Environnement Canada, 1999a; Santé Canada, 1999), qui renferme des renseignements supplémentaires, en s'adressant à la :

Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux
Environnement Canada
14e étage, Place Vincent-Massey
351, boul. St-Joseph
Hull (Québec)
K1A 0H3

ou au

Centre de l'hygiène du milieu
Pièce 104
Santé Canada
Pré Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2

2.0 RÉSUMÉ DE L'INFORMATION ESSENTIELLE À L'ÉVALUATION DU CARACTÈRE « TOXIQUE » AU SENS DE LA LCPE 1999

2.1 Identité et propriétés physico-chimiques

Le chloroforme (nº CAS 67-66-3 et nº RTECS FS 9100000) est aussi connu sous le nom de trichlorométhane. Il est également enregistré sous les noms commerciaux de Fréon 20, R_{20} et frigorigène R_{20} (OMS, 1994).

Ses propriétés physico-chimiques sont présentées au tableau 1. Le chloroforme est un liquide clair, incolore, volatil, possédant une saveur sucrée brûlante et une odeur agréable d'éther. Pur, il est sensible à la lumière. C'est pourquoi on stabilise le produit de qualité « réactif » avec 0,75 % d'éthanol ou 0,006 % d'amylènes, pour éviter son oxydation photochimique conduisant à la formation de phosgène et de chlorure d'hydrogène (OMS, 1994). Miscible avec de nombreux solvants organiques, le chloroforme est modérément soluble dans l'eau.

2.2 Caractérisation de la pénétration du chloroforme dans l'environnement

2.2.1 Production, importation, usages

Il ne se fabrique plus de chloroforme au Canada depuis 1978.

En 1993, 1995 et 1996, les importations de chloroforme au Canada ont respectivement été de 402, de 69 et de 118 t, la plus grande partie provenant des États-Unis (SRI, 1995; Environnement Canada, 1997b). Ces dernières années, les importations ont diminué, Allied-Signal Canada Inc., principal importateur, ayant fermé son usine de HCFC-22 (un hydrochlorofluorocarbure) à Amherstburg (Ontario), en 1992.

Le chloroforme sert à la fabrication d'autres substances chimiques et comme solvant. C'est un précurseur de la fabrication du HCFC-22, dont l'emploi comme frigorigène diminue en raison de la modification de Copenhague apportée au Protocole de Montréal (qui demandait la cessation graduelle de la fabrication des HCFC), mais dont l'emploi comme matière première dans la fabrication du PTFE, de la résine à base de FEP et d'autres polymères fluorés s'accroît au rythme de 4 à 6 %/an (Gessford, 1997). Il s'ensuit, globalement, que la demande de chloroforme pour la fabrication du HCFC-22 est assez constante. Avant et pendant la Seconde Guerre mondiale, le principal emploi du chloroforme était comme anesthésique ainsi que dans les préparations pharmaceutiques (National Research Council, 1978). Cet emploi a été en grande partie abandonné, bien que le composé conserve des emplois médicaux limités en dentisterie et dans l'administration de médicaments contre certaines maladies (ATSDR, 1995). Par le passé, le chloroforme a servi de solvant pour l'extraction des graisses, des huiles, des lipides, des résines, des laques, du caoutchouc, des alcaloïdes, des gommes, des cires, de la gutta-percha, des vitamines, des agents de saveur, des cires à parquet, de la pénicilline et d'autres antibiotiques, d'adhésif dans la fabrication de la soie artificielle et d'intermédiaire dans la préparation de colorants et de médicaments (ATSDR, 1995). La FDA en a interdit l'emploi comme ingrédient des médicaments, des cosmétiques et des conditionnements alimentaires en 1976 (Windholz, 1983).

TABLEAU 1 Propriétés physico-chimiques du chloroforme

Propriété chimique ou physique	Valeur	Référence
Formule brute	$CHCl_3$	OMS (1994)
Masse moléculaire (g/mole)	119,38	
Aspect	Liquide clair, incolore, à 20 °C et à la pression normale	
Point de fusion (°C) à 101,3 kPa	–63,2	Howe-Grant (1991)
Point d'ébullition (°C) à 101,3 kPa	61,3	
Masse volumique (g/cm^3)		Howe-Grant (1991)
0 °C/4 °C	1,526	
25 °C/4 °C	1,481	
60,9 °C/4 °C	1,408	
Solubilité dans l'eau (mg/L) à 25 °C	7 230	Bannerjee *et al.* (1980)
	9 300	Verschueren (1983)
Solubilité dans d'autres solvants	Miscible dans l'éthanol, le diéthyléther, l'acétone, le benzène, le disulfure de carbone, le solvant naphta	Crookes *et al.* (1994)
Tension de vapeur (Pa)		Howe-Grant (1991)
0°C	8 130	
10°C	13 400	
20°C	21 280	
30°C	32 800	
Constante de la loi d'Henry ($Pa \cdot m^3/mol$)		Nicholson *et al.* (1984)
20°C	303,97	Gossett (1987)
24,8°C	371,86	
Coefficient de partage entre l'octanol et l'eau (log K_{ow})	1,97	WHO (1994) Crookes *et al.* (1994)
Coefficient de partage entre le carbone organique et l'eau (log K_{oc})	1,44–2,79	Grathwohl (1990)

L'emploi du chloroforme dans les cosmétiques est interdit au Canada en application de l'article 15 du *Règlement sur les cosmétiques* promulgué sous le régime de la *Loi sur les aliments et drogues* (Denman, 1999). Le chloroforme n'est ni un produit actif ni un adjuvant des pesticides homologués au Canada (Moore, 1999). En vertu du *Règlement sur les produits chimiques et contenants destinés aux consommateurs* promulgué sous le régime de la *Loi sur les produits dangereux*, l'étiquette des cires, des agents de nettoyage, des revêtements protecteurs liquides ainsi que des décapants à peinture et à vernis renfermant plus de 0,4 % de chloroforme et plus de 100 mg de ce produit doit mentionner la présence de ce dernier (Chowhan, 1999). En vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*, les fabricants ne sont pas autorisés à importer ou à vendre un médicament chloroformé, destiné aux humains au Canada (Pon, 1999).

L'offre et la demande mondiales devraient rester assez constantes au cours de la prochaine décennie, la baisse prévue de la production des frigorigènes devant être compensée par l'utilisation accrue du HCFC-22 comme matière première de la synthèse des polymères fluorés. Le HCFC-22 disparaîtra entre 2010 et 2020, ce qui supprimera la plus grande partie du marché actuel du chloroforme.

2.2.2 *Sources et rejets*

Bien qu'il ne soit plus fabriqué au Canada, le chloroforme peut pénétrer dans l'environnement à la faveur de rejets délibérés et accidentels. Il peut aussi pénétrer dans l'environnement canadien par le truchement du transport atmosphérique à grande distance des rejets d'installations situées à l'étranger. Le chloroforme est aussi un sous-produit de la chloration (pour leur désinfection) de l'eau potable et des eaux usées (ATSDR, 1995). Les autres rejets notables découlent indirectement des réactions du chlore avec d'autres substances organiques. Les principales sources et rejets de chloroforme font l'objet d'une discussion plus détaillée, dans les paragraphes qui suivent. Les sources mineures comprennent les gaz d'échappement des véhicules, par suite de la décomposition du 1,2-dichloroéthane ajouté à l'essence en tant que capteur du plomb, de la décomposition du trichloréthylène et du 1,1,1-trichloréthane dans l'atmosphère ainsi que du blanchiment du papier par le chlore (OMS, 1994).

2.2.2.1 Sources naturelles

Divers composés organiques présents dans les eaux naturelles peuvent contribuer à la formation de THM, y compris du chloroforme, mais seulement si l'eau est chlorée. Le principal groupe de précurseurs comprend les acides humiques et fulviques provenant des sols et de la décomposition de la matière végétale. Nightingale *et al.* (1995) ont observé la synthèse naturelle du chloroforme par les algues macroscopiques marines, sur place, dans la mer du Nord et au laboratoire. La production naturelle est inconnue.

2.2.2.2 Sources anthropiques

Les sources anthropiques de chloroforme comprennent les fabriques de pâtes et papiers, les stations municipales de traitement des eaux usées, les usines de produits chimiques et les incinérateurs à déchets.

Dans une enquête effectuée auprès de l'industrie, en application de l'article 16 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnment* (LCPE), 23 usines de pâtes et papiers ont déclaré, en 1996, des rejets de 288 t de chloroforme dans l'atmosphère, de 15,6 t dans les eaux, de 0,019 t dans les stations de traitement des eaux usées et de 0,127 t dans les décharges (Environnement Canada, 1997b). Dans le blanchiment des pâtes, de 80 à 90 % du chloroforme se forme au cours du stade de l'addition de l'hypochlorite, et il s'en forme d'autre au cours de la chloration et de l'extraction, mais des traces seulement au cours du traitement au dioxyde de chlore (Hrutfiord et Negri, 1990). La production de chloroforme est généralement proportionnelle à la teneur en lignine de la pâte et à la quantité de chlore appliquée. On réduit la formation de chloroforme en remplaçant le chlore élémentaire par du dioxyde de chlore au cours du blanchiment des pâtes (Crawford et Stryker, 1988; Crawford *et al.*, 1991). Dans les années 1980, on a constaté la nécessité de résorber les sous-produits chlorés des effluents des usines de pâtes et papiers pratiquant le blanchiment des pâtes au chlore élémentaire (Environnement Canada, 1992). On a notamment promulgué, sous le régime de la LCPE, un règlement sur le rejet des polychlorodibenzoparadioxines et des polychlorodibenzofurannes dans les effluents de cette industrie. Ce règlement visait à amener les papetières à modifier leurs procédés pour empêcher la formation de ces composés et d'autres sous-produits chlorés. Le chloroforme est l'un des nombreux sous-produits chlorés dont le règlement a abaissé la concentration dans les effluents de ces usines. Pour déterminer l'adéquation du Règlement sur les effluents, on a appliqué des dispositions concernant la base de données de suivi des effets sur l'environnement (SEE). Grâce aux mesures prises pour en empêcher la formation, les rejets totaux de tous les dioxines et furannes ont diminué d'environ 99 %, passant de 450 g/an en 1988 à environ 5 g/an, fin 1994 (Environnement Canada, 1996a). Dernièrement, une grande usine de pâtes et papiers du nord de l'Alberta a signalé une réduction de 98 % des concentrations de chloroforme dosé dans ses eaux usées, après remplacement du chlore élémentaire par le dioxyde de chlore dans son atelier de

blanchiment. En 1997, on a enregistré 104 µg de chloroforme/L dans l'effluent de l'atelier, alors qu'on y utilisait du chlore élémentaire, concentration qui a été abaissée à 2 µg/L après l'adoption du dioxyde de chlore en 1998 (Henteleff, 1999). Le dioxyde de chlore lui-même ne tend pas à former de THM comme le chloroforme. Cependant, les impuretés qu'il renferme (sous forme de chlore) ou la désinfection secondaire au chlore, après une première désinfection au dioxyde, peuvent mener à la formation de THM (Dahlman *et al.*, 1993). Selon Solomon *et al.* (1994), les concentrations de chloroforme produites dans l'atelier de blanchiment sont divisées par 1 000, c'est-à-dire qu'elles passent d'environ 470 g/t, lorsque l'on remplace 10 % du chlore élémentaire par le dioxyde de chlore (Stinchfield et Woods, 1994), à 0,4 g/t, lorsque l'on remplace tout le chlore (Wiesemann, 1994). On avait prédit que la production canadienne de pâte blanchie par voie chimique, à l'aide de dioxyde de chlore, croîtrait de 7 %, pour atteindre 8,7 Mt en 1997, constituant plus de 76 % du marché (AET, 1998).

En 1996, les rejets directs de chloroforme dans l'environnement ont totalisé 208 t (INRP, 1999) [plus de 96 % dans l'atmosphère, le reste dans l'eau]. Presque tout ce tonnage provenait du secteur des pâtes et papiers et des produits connexes.

Même si les rejets dans l'environnement canadien n'ont pas été quantifiés, la désinfection au chlore dans les stations municipales de traitement des eaux usées peut constituer une source importante de chloroforme (Robinson et Desing, 1995). Étant l'un des quatres THM les plus répandus dans les eaux usées (avec le dibromochlorométhane, le dichlorobromométhane et le bromoforme), le chloroforme est le composé organique volatil habituellement présent à la concentration maximale. Avec les autres THM, il est produit par la réaction (dite des haloformes) du chlore avec des molécules organiques, principalement les acides humiques et fulviques dérivés des sols et de la décomposition de la matière végétale (Itoh *et al.*, 1985; Wardlaw *et al.*, 1991). Environnement Canada (1999a) donne plus de renseignements sur cette réaction chimique. On ne connaît pas la quantité de chloroforme rejeté dans l'environnement canadien par les stations de traitement des eaux usées pratiquant la désinfection au chlore. Ces rejets sont très variables, car ils dépendent du débit d'eau traitée et des conditions chimiques existants dans ces établissements.

Les usines peuvent aussi rejeter du chloroforme. D'après une enquête effectuée en application de l'article 16 de la LCPE, trois des établissements des sociétés membres de l'ACFPC ont rejeté en tout 145 kg de chloroforme en 1996, dont 88 % dans l'atmosphère (Environnement Canada, 1997b). Les coefficients d'émission du chloroforme utilisé dans la fabrication de l'HCFC-22 vont de 0,077 à 2,58 kg de chloroforme par tonne d'HCFC-22 (OMS, 1994). Ces coefficients ont permis d'estimer les rejets de chloroforme attribuables à la fabrication de l'HCFC-22 au Canada à 31 à 1 040 kg en 1993. L'ACFPC a estimé que ses membres avaient rejeté 540 kg de chloroforme dans l'environnement canadien en 1992 (ACFPC, 1992).

Parmi les autres sources du chloroforme atmosphérique et aquatique, il faut mentionner les incinérateurs de déchets dangereux (Jay et Stieglitz, 1995; Hart *et al.*, 1996), les incinérateurs de déchets médicaux (coefficient moyen d'émission de 8,1 à 119 µg/kg de déchets; émissions annuelles moyennes dans l'atmosphère de 14 usines de l'Alberta en 1987 : environ 3,4 kg) [Walker et Cooper, 1992], les établissements de compostage des déchets (Eitzer, 1994), les machines à laver domestiques (1 200 mg par personne et par année, la plus grande partie aboutissant dans les stations de traitement des eaux usées) [Shepherd *et al.*, 1996] et divers produits ménagers et matières trouvées à l'intérieur des bâtiments (Ozkaynak *et al.*, 1987). Ces sources seraient mineures par rapport aux usines de pâtes et papiers et aux stations de traitement des eaux usées.

2.3 Caractérisation de l'exposition

2.3.1 Devenir dans l'environnement

2.3.1.1 Air

La majorité des rejets de chloroforme dans l'environnement se font dans l'atmosphère, où le chloroforme existe presque entièrement en phase vapeur (Eisenreich *et al.*, 1981).

Le principal mécanisme de décomposition du chloroforme dans la troposphère est la réaction avec les radicaux hydroxyle d'origine photochimique (Kindler *et al.*, 1995). La constante de vitesse de cette réaction à 25 °C, déterminée expérimentalement dans plusieurs études, varie de $1,0 \times 10^{-13}$ à $2,95 \times 10^{-13}$ cm^3 par molécule et par seconde (Derwent et Eggleton, 1978; Singh *et al.*, 1981; Klöpffer *et al.*, 1988). La valeur maximale a été déterminée dans des conditions de smog photochimique (Klöpffer *et al.*, 1988). À raison de 12 heures d'ensoleillement par jour dans une atmosphère typique des latitudes chaudes renfermant 1×10^6 radicaux hydroxyle/cm^3, la durée moyenne de séjour du chloroforme dans la troposphère serait de 116 j (Singh *et al.*, 1981). Selon la constante de vitesse, la température, la concentration des radicaux hydroxyle, la latitude et d'autres facteurs, la demi-vie du chloroforme dans la troposphère pourrait varier de 54,5 (Klöpffer *et al.*, 1988) à 620 j (Singh *et al.*, 1978). On s'attend à des demi-vies plus brèves dans le smog photochimique, par temps chaud, et à des demi-vies beaucoup plus longues sous les latitudes moins ensoleillées et plus froides. En supposant une demi-vie de 193 jours dans l'atmosphère, Kindler *et al.* (1995) ont prédit que 1,7 % du chloroforme présent dans la troposphère passerait dans la stratosphère. La demi-vie du chloroforme dans la stratosphère a été estimée à 3,18 ans (Kindler *et al.*, 1995).

Le phosgène, principal métabolite du chloroforme qui en explique la toxicité, est un produit important de la photo-oxydation du chloroforme. Les autres produits de réaction comprennent le dichlorométhane, le chlorure de formyle, le monoxyde de carbone, le dioxyde de carbone et le chlorure d'hydrogène (Gürtler et Kleinermanns, 1994).

La photolyse directe dans l'atmosphère n'est pas un procédé notable de dégradation, parce que le chloroforme n'absorbe pas suffisamment la lumière aux longueurs d'onde supérieures à 250 nm (Crookes *et al.*, 1994).

En raison de sa solubilité, le chloroforme pourrait être éliminé de l'atmosphère par le dépôt humide. Edwards *et al.* (1982) ainsi qu'Atkinson (1990) ont toutefois quantifié ce processus et ont constaté qu'il était de peu d'importance. Les quantités ainsi déposées retournent presque entièrement dans l'atmosphère par leur volatilisation à partir des eaux de surface et du sol (Diamond *et al.*, 1994).

Comme la demi-vie du chloroforme dans l'atmosphère peut atteindre 620 jours, son transport sur de grandes distances horizontales et verticales (stratosphère) est possible (Mackay *et al.*, 1993).

2.3.1.2 Eau

Le principal processus influant sur le devenir du chloroforme dans les eaux de surface non couvertes par la glace est la volatilisation. Dans des études de modélisation, on a estimé que la demi-vie du chloroforme par volatilisation variait de 36 h, dans un cours d'eau, à 9 à 10 jours, dans un lac (U.S. EPA, 1984). Des demi-vies plus courtes ont été estimées dans d'autres études de modélisation, notamment dans les systèmes aquatiques peu profonds, bien brassés, soumis à de forts vents (Kaczmar, 1979; Lyman *et al.*, 1982). Des rejets massifs peuvent mener à des accumulations de chloroforme au fond de l'eau, en raison de la densité supérieure de ce composé à celle de l'eau (Pecher et Herrmann, 1986). Ce phénomène a été observé par Neely *et al.* (1976), après un déversement de 800 t de chloroforme dans le Mississippi.

Sur la biodégradation du chloroforme en milieu aquatique, les données sont contradictoires. Dans des conditions aérobies, la biodégradation est très faible après jusqu'à 25 semaines, selon la plupart des études (Bouwer *et al.*, 1981; Wilson *et al.*, 1981, 1983; Bouwer et McCarty, 1984), bien que, dans quelques-unes, on ait signalé des pertes importantes (Flathman et Dahlgran, 1981; Tabak *et al.*, 1981). Cependant, ces dernières études n'ont pas écarté la possibilité de volatilisation, d'adsorption sur les parois de l'appareillage ou de formation de microzones anaérobies. Dans des conditions particulières (p. ex., en présence de populations bactériennes méthanogènes ou nitrifiantes), le chloroforme peut subir une métabolisation simultanée en présence d'une source d'énergie (p. ex., méthane, ammoniac) et se minéraliser en dioxyde de carbone et en chlorures (Bouwer et McCarty, 1983; Oldenhuis *et al.*, 1991). Dans le milieu naturel, ce mécanisme de biodégradation aérobie est peu pertinent.

Dans les eaux de surface, la dégradation chimique par hydrolyse, photolyse ou réaction avec des électrons hydratés produits par voie photochimique est probablement trop lente pour rivaliser avec la volatilisation comme phénomène entraînant la disparition du chloroforme. (Mabey et Mill, 1978; Mill *et al.*, 1980; Jeffers *et al.*, 1989).

2.3.1.3 Sédiments et sols

Le chloroforme ne devrait pas se fixer notablement aux sols, aux sédiments ou à la matière organique en suspension dans les eaux de surface, en raison de sa faible affinité pour le carbone organique et les lipides. Selon le modèle EXAMs utilisé par Anderson *et al.* (1985), le pourcentage de chloroforme total qui, dans l'eau, passerait dans les sédiments, serait de 3 % dans un cours d'eau, de 8 % dans un étang et de moins de 0,06 % dans un lac.

À la surface du sol, le principal devenir du chloroforme est la volatilisation, parce que le composé, très volatil, s'adsorbe peu sur les sols. Dans une étude en microcosme, dans laquelle on a ajouté chaque jour 2,7 mg de chloroforme pendant 12 semaines, Piwoni *et al.* (1986) ont estimé que 75 % (*i.c.* à 95 % : ± 19 %) du chloroforme présent dans les eaux usées épandues sur le sol se volatilisait vers l'atmosphère, tandis que le reste percolait au travers du sol. Dans une étude semblable, dans laquelle on a ajouté du chloroforme à une solution mère, aux concentrations de 74,1 et 146,6 µg/L, un jour par semaine pendant 10 semaines, 37 % du composé s'est volatilisé à 12 °C et 39 % à 21 °C (Park *et al.*, 1988). Le type de sol et la concentration de chloroforme n'ont pas influé sur la volatilisation, laquelle a cependant augmenté en fonction de la température. Grathwohl (1990), Walton *et al.* (1989, 1992) et d'autres ont mesuré les K_{co} dans une grande variété de sols et de sédiments et ils ont signalé qu'ils étaient généralement faibles, allant de 27,5 dans les sols sablonneux à 617 dans le schiste et le mudrock non météorisés. Dural et Peng (1995) ont montré que la sorption du chloroforme sur les particules de sol provient de l'adsorption (interactions entre le sol et le soluté). Il s'ensuit que la sorption du chloroforme est corrélée avec la teneur en argile du sol.

D'après les données sur la dégradation du composé dans l'eau et des études limitées sur les sols et les sédiments, la dégradation chimique du chloroforme ne devrait pas être rapide dans les sols et les sédiments, sauf en conditions méthanogènes anaérobies. Les principaux produits de la dégradation anaérobie du chloroforme dans les sols et les sédiments sont le dioxyde de carbone, le méthane et le chlorure d'hydrogène. Il se forme aussi un peu de dichlorométhane. En anaérobiose, le chloroforme avait, d'après Van Beelen et Van Keulen (1990), une demi-vie de 12 jours à 10 °C et de 2,6 jours à 20 °C. Van Beelen et Van Vlaardingen (1993) ont observé que le chloroforme avait une demi-vie de 2 à 37 jours dans les sédiments anaérobies et boueux (2,5 à 8,7 % de carbone organique). Par contraste, les sédiments anaérobies sablonneux (0,2 à 0,3 % de carbone organique) n'ont pas présenté de minéralisation du chloroforme. D'après ces résultats, les auteurs ont pensé que l'inactivité des

bactéries capables de minéraliser le chloroforme dans les sédiments sablonneux permettrait au composé d'atteindre les eaux souterraines à la faveur de l'infiltration à partir des cours d'eau.

La teneur généralement faible en matière organique des sous-sols et la faible sorption du chloroforme sur les sols à faible teneur en matière organique montrent que la substance peut s'infiltrer jusque dans les eaux souterraines (Wilson *et al.*, 1981; Piwoni *et al.*, 1986), où le chloroforme risque d'être très persistant, parce que la volatilisation est limitée et la biodégradation peu intense en anaérobiose ou inexistante dans la plupart des conditions aérobies. Dans un grand nombre d'études, on a montré la lente déchloration réductrice du chloroforme en anaérobiose, qui donne du dichlorométhane et du chlorométhane (Bouwer *et al.*, 1981; Gossett, 1985; Gälli et McCarty, 1989; Krone *et al.*, 1989; Hughes, 1992; Rhee et Speece, 1992; Long *et al.*, 1993). Comme la plupart de ces études ont été effectuées dans des chimiostats ou dans d'autres bioréacteurs spéciaux, il est difficile de déterminer à quelles vitesses de réaction on pourrait s'attendre dans la nature. On a observé une biodégradation anaérobie *in situ*, dans les eaux souterraines contaminées de la décharge industrielle de DuPont à Niagara Falls (New York). Là, de fortes concentrations d'azote et de composés biodégradables pouvaient entretenir l'activité microbienne à l'origine de la « *cométabolisation* ».

2.3.1.4 Biote

La valeur de log K_{oe} (1,97) montre que la substance est peu susceptible de bioaccumulation notable chez les organismes aquatiques (Anderson et Lusty, 1980). Des études en laboratoire ont montré des FBC de 690 chez les algues vertes (Mailhot, 1987), de 2 à 6 chez le crapet à oreilles bleues (*Lepomis macrochirus*) [Veith *et al.*, 1978; Anderson et Lusty, 1980; Barrows *et al.*, 1980], de 5 à 10 chez la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) [Anderson et Lusty, 1980], de 1,4 à 2,2 chez l'achigan à grande bouche (*Micropterus salmoides*) et de 3 à 3,4 chez la barbue de rivière (*Ictalurus punctatus*). On ne possède aucune donnée sur le potentiel de bioamplification; cependant, vu le faible K_{oe} du composé et son épuration rapide chez les organismes aquatiques (demi-vie de moins d'une journée chez la truite arc-en-ciel, le crapet à oreilles bleues, l'achigan à grande bouche et la barbue de rivière) [Anderson et Lusty, 1980; Barrows *et al.*, 1980], il est peu probable que le composé subira une bioamplification notable.

Darnerud *et al.* (1989) ont étudié la répartition du chloroforme marqué chez la truite arc-en-ciel. Au cours de la période d'exposition, ils ont observé le maximum de radioactivité dans la bile et des valeurs décroissantes dans le foie, la muqueuse intestinale, le rein, le cerveau, les branchies et la rosette olfactive. En l'absence d'exposition, la radioactivité a diminué, les maximums étant observés dans la muqueuse intestinale, le foie et le SNC. On a pensé que la plus grande partie de cette radioactivité était attribuable à des métabolites combinés aux tissus.

2.3.2 *Concentrations dans l'environnement*

Dans l'environnement canadien, on a souvent décelé le chloroforme dans l'air et dans l'eau. L'information sur les concentrations trouvées dans les aliments est plus limitée, et on a relevé peu d'études sur les concentrations présentes dans les sédiments, les sols et les organismes vivants. Les données que l'on présente dans le rapport se limitent à celles qui ont été collectées au Canada, sauf lorsque cette information n'était pas précisée ou était extrêmement limitée. Les concentrations atmosphériques de chloroforme aux États-Unis sont également signalées, en raison du risque de transport à grande distance dans l'air.

2.3.2.1 Air ambiant

On a décelé le chloroforme (c'est-à-dire à plus de 0,1 $\mu g/m^3$) dans plus de 69 % des 8 807 échantillons prélevés sur 24 heures en 47 endroits dans 7 provinces, entre 1989 et 1996 (Dann, 1998). Au cours de cette période, les concentrations médianes annuelles ont varié de moins de 0,1 à 0,18 $\mu g/m^3$, et la moyenne arithmétique des concentrations annuelles a varié de 0,12 à 0,23 $\mu g/m^3$. Les concentrations dans

l'air ambiant étaient minimales à la campagne, plus fortes dans les banlieues et dans les zones urbaines, et maximales dans les stations du RNSPA immédiatement adjacentes aux grandes voies urbaines (Dann, 1998). La comparaison de la répartition des concentrations de 1989 à 1992 (n =3 344) et de 1993 à 1996 (n = 5 463) montre que les concentrations de chloroforme dans l'air ambiant au Canada étaient légèrement inférieures dans la période récente (Santé Canada, 1999). La concentration moyenne maximale sur 24 heures (6,0 µg/m³) a été mesurée en 1992, dans une banlieue de Vancouver. La concentration maximale observée en 1996 était de 0,75 µg/m³.

À l'étranger, dans les zones urbaines et dans les zones dominées par les sources du composé, aux États-Unis, les concentrations de chloroforme variaient de 0,3 à 9,9 µg/m³ et de 4,1 à 110 µg/m³, respectivement (ATSDR, 1996).

2.3.2.2 Air intérieur

Dans une enquête nationale menée au Canada de janvier 1991 à janvier 1992 (Concord Environmental Corporation, 1992), on a prélevé des échantillons d'air intérieur pendant 24 heures au moyen d'appareils passifs, dans 754 logements de 9 provinces. On a choisi les logements dans les subdivisions de recensement pour qu'ils soient représentatifs de toutes les régions du Canada. On a prélevé les échantillons dans les pièces où se réunissaient les membres de la maisonnée (salon, salle à manger ou vivoir) tandis que l'on a délibérément évité salles de bains et cuisines. Comme la *l.d.* est relativement élevée (3,5 µg/m³), on n'a décelé le chloroforme que dans 11 % des 754 échantillons, à la concentration maximale de 68,6 µg/m³. La moyenne arithmétique, qui était inférieure à la *l.d.*, a été estimée comme suit : on a posé que la distribution des concentrations dans ces échantillons d'air intérieur était log-normale et on a utilisé une méthode d'estimation par les moindres carrés pour les valeurs inférieures à la *l.d.*, d'où une concentration moyenne estimative de 2,3 µg/m³ (Santé Canada, 1999).

On a aussi utilisé des dispositifs passifs pour prélever des échantillons d'air pendant 24 heures au cours d'une étude de l'exposition à plusieurs milieux parrainée par Santé Canada, qui a eu lieu en 1996 et en 1997. Au début, on a effectué une étude pilote, dans le Grand Toronto, à laquelle ont participé 44 ménages choisis au hasard (Otson et Meek, 1996). À la *l.d.* de 2,3 µg/m³, on a décelé le chloroforme dans seulement 8 des 44 échantillons d'air intérieur, la concentration maximale ayant été de 14,1 µg/m³. Dans un deuxième temps, l'étude a porté sur 50 ménages choisis au hasard dans le Grand Toronto, en Nouvelle-Écosse et en Alberta (Conor Pacific Environmental, 1998). La *l.d.* des échantillons d'air prélevés pendant 24 heures était de 0,22 µg/m³. On a décelé le chloroforme dans 34 des 50 échantillons, la concentration maximale ayant été de 7,1 µg/m³. La concentration moyenne globale (tronquée) des 94 échantillons d'air intérieur était de 1,5 µg/m³, après qu'on eut attribué une concentration équivalant à la moitié de la *l.d.* à chaque échantillon dans lequel on n'a pas décelé de chloroforme (Santé Canada, 1999). On a aussi prélevé un échantillon d'air personnel pendant 24 heures dans la zone de respiration d'une personne de chacun des 94 ménages. Dans ces échantillons d'air personnel, les concentrations de chloroforme variaient de moins de 0,22 à 94,5 µg/m³, la concentration moyenne globale (tronquée) étant de 2,6 µg/m³.

On a donné à remplir à chaque participant un questionnaire détaillé pour obtenir des renseignements sur les caractéristiques de la maison et les activités auxquelles le participant et d'autres membres du ménage s'adonnaient (Otson et Meek, 1996). L'analyse des réponses n'a révélé aucune source potentielle de chloroforme dans l'air intérieur des maisons. Notamment, il n'existait pas de corrélation statistiquement significative entre les concentrations moyennes pendant 24 heures dans l'air intérieur et la durée d'utilisation de l'eau du robinet (p. ex., pour les douches ou les bains, la lessive ou le lavage de la vaisselle) au cours de la journée d'échantillonnage (Santé Canada, 1999).

Les *l.d.* ont varié selon les catégories des lieux d'échantillonnage et la durée des échantillonnages (Bell *et al.*, 1993). On a décelé le chloroforme dans 89 (61 %) des 146 échantillons d'air intérieur prélevés au moyen de dispositifs actifs (c'est-à-dire pompe portable et tube absorbant) dans l'étude de la qualité de l'air de Windsor (Ontario) effectuée en 1991 et 1992 (OMEE, 1994). La fréquence des détections était maximale (c'est-à-dire 87 à 100 %) dans les endroits où de la fumée de tabac était présente dans l'air ambiant. La concentration moyenne maximale de chloroforme dans l'air intérieur des endroits « non fumeur » était de 5,6 µg/m³, contre 16 µg/m³ dans les endroits où se trouvait de la fumée de tabac ambiante.

Aux États-Unis, les concentrations moyennes de chloroforme dans l'air intérieur des habitations variaient de 0,17 à 43,9 µg/m³, le maximum signalé ayant été de 210 µg/m³ (Samfield, 1992). La moyenne dans 61 maisons « non fumeur » de Mt. Laurel (New Jersey), en 1992, était de 0,60 µg/m³ (Heavner *et al.*, 1996). Elle était de 0,85 µg/m³ dans 32 maisons où le tabagisme était autorisé. On a prélevé des échantillons d'air intérieur pendant 12 heures (n = 248) dans les cuisines et salons de maisons de Los Angeles (Californie), en 1987 (Wallace, 1997). Les concentrations moyennes variaient de 0,9 à 1,5 µg/m³, et la concentration maximale était de 13 µg/m³.

Les concentrations de chloroforme dans l'air intérieur peuvent être élevées pendant de courtes périodes, en raison de la volatilisation accompagnant l'emploi d'eau chaude du robinet. Les douches libèrent ainsi beaucoup de COV en dissolution, y compris le chloroforme, dans l'air intérieur (Andelman, 1985), et plus de 50 % du chloroforme se trouvant dans l'eau chaude traversant la pomme de douche peut se volatiliser dans l'air de la cabine de douche (Tancrède *et al.*, 1992; Giardino et Andelman, 1996). Durant la douche, la concentration de chloroforme dans l'air de la cabine augmente rapidement et peut excéder 1 000 µg/m³, lorsque l'échange d'air entre la cabine et le reste de la pièce est minimal (Santé Canada, 1999). Les concentrations sont maximales dans la zone de respiration de la personne qui se douche, en raison de la proximité de la pomme de douche (Benoit *et al.*, 1997). De même, de fortes concentrations de chloroforme accompagnent, à court terme, le bain, y compris le jacuzzi, tandis que de fortes concentrations à long terme peuvent exister dans les immeubles dotés de piscines intérieures (Santé Canada, 1999).

2.3.2.3 Eaux de surface

On a parfois signalé de fortes concentrations de chloroforme dans les eaux de surface du Canada, les maximums survenant à proximité des usines de pâtes et papiers pratiquant le blanchiment au chlore. Par exemple, les concentrations en aval de l'usine de pâte kraft de Produits forestiers Canadien Pacifique, à Thunder Bay (Ontario), variaient de 80 à 200 µg/L en 1986 (OMOE, 1990). En 1989, les concentrations dans le Fraser, près de Prince George (Colombie-Britannique), en aval de l'exutoire de l'usine de Northwood Pulp and Timber, ont atteint 83 µg/L, la moyenne étant de 27 µg/L et la médiane (n =8) de 2,5 µg/L (B.C. MOE, 1989).

Même si aucune donnée ne permet de comparaison directe entre les concentrations antérieures et postérieures à 1990, à Thunder Bay ou à Prince George, on a signalé dans des études récentes, c'est-à-dire depuis 1990, des concentrations significativement inférieures de chloroforme dans les eaux de surface du Canada. Dans les sources d'eau potable (eau de surface ou de puits) de l'Alberta, on a signalé des concentrations de chloroforme atteignant jusqu'à 7 µg/L en 1990-1995. Seulement 2 échantillons sur 59 (5 et 7 µg/L) renfermaient plus que la *l.d.* de 1 µg/L (Alberta Environment, 1996). Presque tous les échantillons d'eau de surface figurant dans la base de données NAQUADAT (n =321, tous de l'Alberta, pour la période de 1990-1996) renfermaient moins que la *l.d.* de 1 µg/L. La concentration maximale signalée a été de 2 µg/L (Environnement Canada, 1996b). Les concentrations de choloforme dans les eaux de surface de la Colombie-Britannique atteignaient

jusqu'à 18 µg/L en 1990-1995. Dans 2 échantillons sur 12, les concentrations ont excédé la *l.d.* de 1 µg/L (5,9 et 18 µg/L) [B.C. MOE, 1996]. On a signalé des concentrations variant de < 0,001 à 4,2 µg/L dans l'eau de la baie Jackfish du lac Supérieur, en 1991 (n =192; médiane = 0,064 µg/L) [Comba *et al.*, 1993]. La concentration maximale signalée dans la Niagara, à Fort Erie et à Niagara-on-the-Lake, de 1990 à 1993, a été de 0,19 µg/L (n =293) [Environnement Canada, 1996b]. Les concentrations de chloroforme dans 107 échantillons d'eau de surface du Québec prélevés de 1990 à 1993 variaient de moins de 0,2 µg/L (*l.d.*) à 44 µg/L (MENVIQ, 1996). Dans ces diverses études, la *l.d.* variait de < 0,001 à 1 µg/L. La médiane des concentrations signalées de chloroforme dans les 4 provinces était de moins de 0,2 µg/L (n =984), tandis que les 95^e et 99^e percentiles étaient respectivement de < 1 et de 1,94 µg/L.

2.3.2.4 Sols et sédiments

Au Canada, aucune étude de surveillance du chloroforme dans les sols et les sédiments n'a été effectuée. Comme il ne semble pas y avoir de sorption notable de la substance dans les sédiments et les sols, il est peu probable qu'elle s'accumulera jusqu'à de fortes concentrations dans ces milieux. Cette hypothèse s'appuie sur le peu de données disponibles d'études effectuées à l'étranger (tableau A.7 dans Environnement Canada, 1999a).

2.3.2.5 Eaux souterraines

Au Canada, on a signalé des cas de contamination d'eaux souterraines par le chloroforme qui s'y était infiltré, à proximité immédiate de décharges et de lieux d'enfouissement des déchets. Ces concentrations ne sont pas typiques de celles que l'on observe dans les eaux souterraines du Canada, même dans les zones industrialisées. On ne devrait s'y attendre qu'à proximité des lieux d'enfouissement de déchets dangereux et de décharges mal étanchéifiés. On a décelé des concentrations de chloroforme atteignant jusqu'à 53 200 µg/L dans l'eau souterraine située à peu près au milieu de l'aire des déchets spéciaux d'une décharge d'Ottawa (Ontario), en 1981 (Jackson *et al.*, 1985). On y a reçu, de 1969 à 1980, des produits chimiques résiduaires. Depuis 1991, on y a effectué des travaux d'assainissement, et les concentrations de chloroforme ont considérablement diminué. En 1998, la concentration maximale observée dans l'eau souterraine du même point d'échantillonnage était de 97,1 µg/L, tandis que la concentration en un point d'échantillonnage situé à environ 50 m de distance était de 5,8 µg/L (Moralejo, 1999). Des concentrations pouvant atteindre 950 µg/L ont été observées dans les percolats d'une décharge d'une entreprise chimique de la région de Sarnia (Ontario) [King et Sherbin, 1986], et 916 µg/L dans l'eau souterraine de Mercier (Québec) [Pakdel *et al.*, 1992]. Barker (1988) a signalé des concentrations pouvant atteindre 25 µg/L dans les eaux souterraines du sud de l'Ontario contaminées par les percolats. La surveillance des percolats d'une décharge de Muskoka (Ontario) a montré que les concentrations de chloroforme variaient de moins que la *l.d.* (1 µg/L) dans un échantillon prélevé dans une fosse à cette fin, à 2-3 µg/L, dans deux échantillons prélevés en juillet 1986 dans un puits chemisé de buses de voirie (McBride *et al.*, 1987). Très peu nombreuses sont les données sur les concentrations de chloroforme dans l'eau souterraine d'ailleurs que les lieux d'enfouissement des déchets et les décharges. Les concentrations signalées dans 31 échantillons d'eau souterraine prélevés en Colombie-Britannique en 1987 et en 1989 étaient toutes inférieures à la *l.d.* de 1 µg/L (B.C. MOE, 1996). Les concentrations signalées pour les eaux souterraines de la vallée du bas Fraser (Colombie-Britannique) variaient de moins que la *l.d.* de 0,2 µg/L à 13,8 µg/L en 1992 et en 1993 (Carmichael, 1996).

2.3.2.6 Biote

On n'a relevé aucune étude de surveillance sur les concentrations de chloroforme chez les organismes vivants du Canada. Comme pour les sols et les sédiments, on ne s'attend pas à une accumulation notable du chloroforme dans les

tissus, vu la faible valeur de log K_{oe}, du FBC et sa métabolisation rapide.

2.3.2.7 Eau potable

Le chlore, désinfectant principal et résiduel le plus utilisé pour le traitement de l'eau potable, peut réagir avec les matières organiques (p. ex., acides humiques et fulviques) naturellement présentes dans toutes les eaux de surface et les eaux souterraines d'approvisionnement pour former des sous-produits de la désinfection (SPD), y compris des THM. Le chloroforme est le principal sous-produit et THM présent dans l'eau potable chlorée (Lebel et Williams, 1995).

Les réactions chimiques entre le chlore et les matières organiques de l'eau sont complexes et mal comprises; cependant, les facteurs importants de ces réactions comprennent la nature et la concentration des matières organiques dans l'eau brute, le temps de réaction du chlore, la température et le pH de chloration (Williams *et al.*, 1998). Il existe donc un degré considérable de variation dans les concentrations mesurées de chloroforme dans l'eau potable. On a déterminé les facteurs précis de la variation spatio-temporelle des concentrations. La concentration de matières organiques dans l'eau brute varie d'une région à l'autre, mais elle est généralement plus forte dans les eaux de surface que dans les eaux souterraines. L'ampleur de la formation du chloroforme varie selon les procédés de traitement de l'eau (p. ex., chlore et chloramine, chlore et chlore, ozone et chlore). Les concentrations de chloroforme dans l'eau chlorée des stations de traitement et des réseaux de distribution sont à peu près deux fois plus élevées l'été que l'hiver, en raison de la présence de concentrations supérieures des matières organiques mères dans l'eau brute, par temps chaud. Les concentrations peuvent augmenter pendant le passage de l'eau chlorée de la station de traitement au réseau de distribution (Williams *et al.*, 1995). D'autres augmentations de la concentration de chloroforme peuvent survenir dans les chauffe-eau domestiques (Benoit *et al.*, 1997).

L'addition d'agents conservateurs aux échantillons d'eau pour les déchlorer abaisse leur pH et peut avoir un effet notable sur les concentrations dosées de chloroforme. Dans une enquête visant à déterminer la méthode optimale de préparation des échantillons, on a dosé de la façon la plus précise le chloroforme des échantillons d'eau, au moment de leur collecte, par réglage du pH à 4,5-5,0 (p. ex., avec du HCl 0,1 *N*) avant l'addition de l'agent conservateur déchlorant (Lebel et Williams, 1995).

Même s'il est préférable de connaître les concentrations de chloroforme dans les échantillons d'eau à la sortie du robinet du consommateur, afin d'estimer l'exposition de ce dernier, la plupart des données relatives à l'eau potable au Canada proviennent d'échantillons prélevés dans les stations de traitement de l'eau et dans les réseaux de distribution. Les données sur les concentrations dans l'eau potable proviennent des provinces et territoires du Canada pour diverses périodes de 1985 à 1997 (Santé Canada, 1999). En général, on a conservé les échantillons avec du thiosulfate de sodium, sans réglage préalable du pH, et on les a analysés par la technique de thermodésorption et refocalisation, puis chromatographie en phase gazeuse à capture d'électrons ou à discrimination de masse. Les *l.d.* étaient généralement situées entre 0,1 et 1,0 µg/L. Les concentrations de chloroforme dosées dans l'eau potable, au cours des années 1990, sont présentées au tableau 2.

À la lecture de ce tableau, on voit que les concentrations moyennes et maximales de chloroforme dans l'eau potable étaient les plus fortes au Manitoba et en Alberta. En conséquence, on a réuni les données provenant de ces deux provinces (n =2 597) pour obtenir une distribution des concentrations utilisables dans un scénario raisonnablement pessimiste de l'exposition. Dans le tableau 3, on compare les paramètres statistiques des données de ce scénario aux données de l'ensemble des provinces et des territoires.

TABLEAU 2 Concentrations de chloroforme dans l'eau potable au Canada, au cours des années 1990

Province ou territoire	Période	Nbre d'échantillons	Fréquence de détection (%)	Concentration moyenne (µg/L)	Conc. maximale (µg/L)
Terre-Neuve	1995–1996	51	100	9,6	29,8
Nouveau-Brunswick	1994–1996	410	100	9,4	77,4
Québec	1991–1995	165	95	51,9	440
Ontario	1991–1997	3 332	98	35,0	390
Manitoba	1990–1995	832	94	89,4	1 125
Alberta	1990–1997	1 765	92	60,6	1 224
Territoires du N.-O.	1990–1992	52	75	27,5	258
Ensemble des données (années 1990)		6 607	96	47,3	1 224

On a aussi effectué des enquêtes nationales, bien que le nombre d'échantillons ait été beaucoup plus restreint. Dans tous les cas, on a réglé le pH des échantillons au moment du prélèvement, avant l'addition de l'agent conservateur déchlorant. En 1993, on a prélevé des échantillons d'eau avant et après le traitement, à la station de traitement de l'eau et dans le réseau de distribution, en deux périodes (c'est-à-dire l'hiver et l'été) dans 53 stations de 9 provinces. Le chloroforme était présent à des concentrations supérieures à la *l.d.* de 0,2 µg/L dans les 214 échantillons prélevés (Williams *et al.*, 1995). La médiane et la moyenne arithmétique étaient respectivement de 13,4 et de 27,6 µg/L, et la concentration maximale était de 336 µg/L. Les concentrations variaient fortement d'une province à l'autre, de 6,5 µg/L (moyenne arithmétique de 8 échantillons) à Terre-Neuve à 62,1 µg/L (moyenne arithmétique de 16 échantillons) en Nouvelle-Écosse (Santé Canada, 1999). La moyenne arithmétique et la médiane des concentrations de chloroforme étaient à peu près deux fois plus élevées dans les échantillons prélevés l'été plutôt que l'hiver. De même, elles étaient à peu près deux fois plus élevées dans les échantillons prélevés dans la partie à peu près médiane des réseaux de distribution que dans les échantillons prélevés à la station de traitement de l'eau, après désinfection mais avant distribution (Williams *et al.*, 1995).

Les concentrations de SPD à chacune des trois stations de traitement de l'eau situées dans la Région de la capitale nationale ou à proximité ont été examinées en fonction des pratiques de traitement de l'eau, de la saison et de l'emplacement dans le réseau de distribution. Les trois stations étaient censées représenter les trois principaux procédés de traitement utilisés au Canada (c'est-à-dire chlore et chloramine, chlore et chlore, ozone et chlore). Chaque mois en 1994, on a prélevé des échantillons d'eau brute, d'eau traitée à la station (c'est-à-dire après désinfection finale, mais avant distribution) et d'eau traitée en trois emplacements des réseaux de distribution (c'est-à-dire près de la station de traitement, au bout du

TABLEAU 3 Répartition des concentrations de chloroforme dans l'eau potable, d'après les données des provinces et des territoires

Ensemble des données	Nbre d'échantillons	Conc. Médiane (µg/L)	Conc. moyenne (µg/L)	Percentiles (µg/L) des distributions			
				90e	95e	97,5e	99e
Toutes les données	6 607	22,8	47,3	117	166	218	283
Scénario le plus pessimiste	2 597	48,0	69,8	164	220	273	374

réseau et dans sa partie médiane) [Lebel *et al.*, 1996]. La médiane et la moyenne arithmétique des concentrations (n =144 échantillons) étaient respectivement de 29,1 et de 33,9 µg/L, la concentration maximale étant de 100 µg/L. Les tendances déjà dégagées des variations saisonnières (c'est-à-dire concentrations supérieures l'été) et l'augmentation des concentrations avec la distance par rapport à la station de traitement étaient nettes. Le procédé de traitement a fortement influé sur l'augmentation des concentrations de chloroforme dans l'eau traitée au fil du réseau de distribution (Lebel *et al.*, 1996).

Les concentrations de chloroforme dans l'eau d'alimentation d'une douche expérimentale située à Burnaby (Colombie-Britannique) étaient deux fois plus élevées l'été que l'hiver (Benoit *et al.*, 1997). Cependant, le séjour de l'eau dans le chauffe-eau a augmenté la concentration de chloroforme deux fois plus l'hiver que l'été. Le résultat net était que les concentrations de chloroforme dans l'eau chaude utilisée pour la douche étaient relativement constantes pour les deux saisons (p. ex., la concentration dans l'eau chaude à l'entrée de la douche était d'environ 24 µg/L lorsque l'eau froide d'alimentation en renfermait 6 µg/L [l'hiver] ou 12 µg/L [l'été]; Benoit *et al.*, 1997).

On a dosé le chloroforme dans des échantillons de 182 bouteilles d'eau prélevés au Canada en 1990 (Dabeka *et al.*, 1992; Page *et al.*, 1993). Les *l.d.* variaient de 0,5 à 3,0 µg/L. On n'a pas décelé de chloroforme dans 61 échantillons d'eau minérale et on ne l'a décelé que dans un échantillon sur 86 d'eau de source (à 3,7 µg/L). On l'a décelé dans 10 des 35 échantillons restants, qui comprenaient des eaux carbonatées, déminéralisées, désionisées, traitées et distillées (Page *et al.*, 1993).

2.3.2.8 Aliments

L'origine du chloroforme dans les aliments est mal comprise, bien que l'on ait examiné la migration du chloroforme à partir des solvants, des colles et des encres des conditionnements et que l'on ait constaté la possibilité de transfert des surfaces nettoyées à l'eau chlorée vers les aliments lipidiques entrant en contact avec ces surfaces. L'emploi d'eau chlorée dans les usines d'embouteillage (p. ex., de boissons gazeuses) peut expliquer la présence de chloroforme dans certaines boissons (Wallace, 1997). Le chloroforme introduit dans les aliments par suite de l'emploi d'eau potable chlorée au cours de la préparation des aliments s'échappe probablement par volatilisation au cours de la cuisson, ce qui réduit les concentrations dans les aliments prêts à servir.

Dans les échantillons de diverses boissons (c'est-à-dire jus, boissons gazeuses, lait) et d'aliments secs (café et thé décaféinés) achetés à Ottawa (Ontario), les concentrations de chloroforme étaient inférieures à la *l.d.* (c'est-à-dire 0,05 µg/kg) dans tous les aliments secs (Page et Lacroix, 1993). Cependant, on a décelé le chloroforme dans 11 des 13 boissons échantillonnées, à la concentration maximale de 14,8 µg/kg dans une boisson de fruits. Par la suite, on s'est procuré des échantillons supplémentaires d'aliments (c'est-à-dire crème, farine, préparations à pâtisserie, vinaigrettes, beurre d'arachides, margarine, beurre, huile végétale) et de boissons (c'est-à-dire cafés, jus de fruit, boissons gazeuses, lait) dans des supermarchés d'Ottawa. On n'a pas pu déterminer avec précision les *l.d.* (Page et Lacroix, 1995). On a décelé le chloroforme dans 41 des 47 échantillons d'aliments et de boissons à des concentrations variant de 0,23 à 129 µg/kg. Les trois concentrations maximales ont été signalées dans le beurre (c'est-à-dire 50, 83 et 129 µg/kg).

On a divisé le panier d'épicerie acheté chez quatre détaillants de la région de Windsor (Ontario) en 33 groupes composites en vue de l'analyse par chromatographie en phase gazeuse à discrimination de masse (Enviro-Test Laboratories, 1992) des composés volatils. Les *l.d.* étaient de 1,0 µg/L (liquides) et de 5 µg/kg (solides). On a décelé le chloroforme dans 5 des 33 groupes (c'est-à-dire fromage et beurre, viandes en conserve, cucurbitacées, boissons gazeuses et soupes déshydratées), le maximum ayant été de 67 µg/L. Dans une étude semblable,

effectuée l'année suivante par le même laboratoire, on a réparti en 35 groupes composites les échantillons provenant de 4 épiceries de Mercier, au Québec (Enviro-Test Laboratories, 1993). On n'a décelé le chloroforme que dans deux groupes (boissons gazeuses et alcool).

On possède aussi quelques données sur les concentrations de chloroforme dans les aliments et les boissons des États-Unis. McNeal *et al.* (1995) ont décelé le chloroforme (à des concentrations supérieures à 0,02 µg/kg) dans 19 des 20 échantillons de boissons achetées dans des marchés de Washington, D.C., en 1991 et en 1992. On a aussi décelé le chloroforme dans certains échantillons d'aliments achetés aux mêmes endroits. On a décelé le chloroforme dans 94 des 231 produits alimentaires prêts à servir du panier d'épicerie de la FDA (Daft, 1988a). La plus forte concentration se trouvait dans le cheddar (c'est-à-dire 312 µg/kg). Par la suite, Daft (1988b) a décelé le chloroforme dans 16 échantillons d'aliments sur 22, de l'étude du régime total de la FDA. Heikes et Hopper (1986) ont dosé plusieurs fumigants, y compris le chloroforme, dans les grains entiers, les produits de meunerie et les aliments intermédiaires à base de grains. Les concentrations de chloroforme y variaient de 0,5 µg/kg (dans la lasagne) à 3 400 µg/kg (dans le blé).

Dans les groupes alimentaires, les concentrations maximales de chloroforme ont souvent été constatées dans les produits laitiers. Les vaches abreuvées à l'eau chlorée ou accédant à d'autres sources de chlore peuvent stocker le chloroforme dans leurs tissus adipeux, y compris dans les matières grasses du lait (Wallace, 1997). Heikes (1987) a décelé le chloroforme dans 10 échantillons sur 18 d'aliments prêts à servir et dosé une concentration maximale de 670 µg/kg dans le beurre. Les concentrations variaient de 30 à 255 µg/kg dans 36 échantillons de beurre prélevés dans 14 points de vente au détail de Washington, D.C., (Miller et Uhler, 1988). Heikes *et al.* (1995) ont analysé 234 aliments prêts à servir et y ont décelé le chloroforme (à plus que la *l.d.* de 5 µg/kg) dans 44 échantillons, y compris la margarine (7,3 µg/kg), le beurre (38,9 µg/kg) et le fromage à la crème (110 µg/kg).

Les données d'origine américaine et canadienne étaient suffisantes pour servir de base à l'estimation des concentrations minimale, médiane et maximale de chloroforme dans 131 des 181 aliments dont on connaît la dose journalière individuelle (en grammes/jour) pour estimer l'apport journalier de substances chimiques des aliments et des boissons ingérés (DHM, 1998; Santé Canada, 1999). Les concentrations étaient décelables dans 79 des 131 aliments, tandis qu'elles étaient inférieures à la *l.d.* dans les 52 autres. La concentration médiane estimative excédait 100 µg/kg dans 12 aliments (beurre, margarine, graisses et huiles végétales, céréales pour nourrissons, pizza, poisson de mer, poisson frais, craquelins, crêpes, veau, rôti de bœuf et fromage).

2.3.2.9 Produits de consommation

Aux États-Unis, on a déterminé les émissions à partir d'environ 5 000 matériels et produits assemblés, dans une enceinte fermée soumise à une température élevée (49 °C) et à une pression (absolue) réduite (12 lb/po^2). Un petit nombre de ces produits a libéré du chloroforme, habituellement en traces (Ozkaynak *et al.*, 1987). On a décelé des émissions de chloroforme (on donne entre parenthèses les concentrations médianes) des matériels suivants (énumérés dans l'ordre décroissant des concentrations) : encre et stylos (10,0 µg/g), divers articles de ménage (4,85 µg/g), équipement photographique (2,5 µg/g), caoutchouc (0,9 µg/g), équipement électrique (0,23 µg/g), lubrifiants (0,2 µg/g), adhésifs (0,15 µg/g), tissus (0,1 µg/g), papier (0,1 µg/g), pellicules photographiques (0,1 µg/g), ruban (0,05 µg/g), et mousse (0,04 µg/g).

On a décelé le chloroforme (le seuil à déclarer était de 0,1 % en poids ou 1 000 µg/g) dans 3 produits seulement sur 1 043 répartis en 8 catégories, achetés dans des magasins de six grandes villes des États-Unis. Les catégories dans lesquelles on a décelé le chloroforme étaient les nettoyants ménagers et les cires, les produits pour traiter les tissus et le cuir et les produits divers (Sack *et al.*, 1992).

L'addition d'agents de blanchiment ou de détergents chlorés pendant la lessive ou le lavage de la vaisselle peut donner lieu à la formation de chloroforme, par la réaction de ces produits avec la saleté et les matières organiques, comme l'ont montré Wallace *et al.* (1987) dans une étude dans une enceinte visant à examiner l'exposition.

Durant des travaux de restauration dentaire, on a systématiquement utilisé un mélange d'oxyde ferrique et de chloroforme, comme révélateur des zones d'interférence pendant l'ajustage des couronnes et des prothèses dentaires (Evans, 1995). Le chloroforme entre également dans la composition des pâtes de scellement du canal radiculaire des dents (Allard et Andersson, 1992).

2.3.2.10 Tissus et liquides humains

On n'a pas trouvé de données sur les concentrations de chloroforme dans les tissus et les liquides humains au Canada. Aux États-Unis, on a mesuré dans l'urine d'étudiants diplômés masculins en bonne santé du New Jersey des concentrations variant de 36,5 à 48,7 µg/L (Youssefi *et al.*, 1978). On a décelé le chloroforme dans 40 échantillons sur 42 de lait de mères allaitantes dans 5 hôpitaux américains, à des concentrations de 0,1 à 65 µg/L (Erickson *et al.*, 1980). On l'a aussi décelé dans 7 des 12 échantillons de lait de mères allaitantes des États-Unis; cependant, les concentrations n'ont pas été quantifiées et on n'a pas précisé la *l.d.* (Pellizzari *et al.*, 1982). On a décelé le chloroforme (*l.d.* variant de 2 à 100 µg/kg) dans 36 échantillons sur 46 de tissus adipeux humains prélevés à l'autopsie aux États-Unis, en 1981 et 1982. Les concentrations moyenne et maximale étaient de 44 et de 580 µg/kg, respectivement (U.S. EPA, 1986). On a décelé le chloroforme (c'est-à-dire au-dessus de la *l.d.* de 0,1 µg/L) dans 54 % des 979 échantillons de sang humain prélevés d'un bout à l'autre des États-Unis, mais on n'a pas quantifié les concentrations (Ashley *et al.*, 1994).

Au Royaume-Uni, on a dosé le chloroforme dans des échantillons de tissus de 4 cadavres d'hommes et 4 de femmes de 48 à 82 ans. Les concentrations de chloroforme dans le gras corporel variaient de 5 à 68 µg/kg, pour une moyenne de 51 µg/kg. Les concentrations étaient inférieures dans le foie, le rein et le cerveau (McConnell *et al.*, 1975). On a décelé le chloroforme (*l.d.* non signalée) dans plus de 80 % des échantillons de sang prélevés chez des ruraux et des citadins d'Italie, à des concentrations variant de 0,025 à 7,6 µg/L (Brugnone *et al.*, 1994). Les concentrations moyennes étaient semblables chez les ruraux (0,62 µg/L pour $n = 127$) et les citadins (0,66 µg/L pour $n = 107$).

2.3.2.11 Douches et bains

Depuis le milieu des années 1980, on reconnaît que l'eau du robinet peut être une source importante de COV dans l'air intérieur. Les usages domestiques ordinaires de l'eau (douche, bain, toilette, vaisselle, lessive, cuisine, cuisson, etc.) en emploient beaucoup plus que les volumes journellement ingérés. L'absorption de contaminants par la peau est alors une éventualité. L'exposition aux composés volatils présents dans l'eau du robinet, par inhalation ou par absorption cutanée, risque donc d'égaler ou d'excéder l'exposition par ingestion de l'eau du robinet de même origine (Shimokura *et al.*, 1998).

La tension de vapeur (26,2 kPa à 25 °C) et la constante de la loi d'Henry (314 Pa·m³/mole) du chloroforme rendent probable sa volatilisation à partir de l'eau (Andelman, 1985). D'après les autres propriétés physico-chimiques (p. ex., log $K_{oe} = 1,97$ et un poids moléculaire relativement faible, c'est-à-dire 119,38 g), l'absorption cutanée est possible lorsque la peau entre en contact avec de l'eau renfermant du chloroforme dissous.

En outre, les concentrations de THM, y compris du chloroforme, augmentent lorsque l'eau est chauffée, comme c'est le cas dans les chauffe-eau domestiques (Weisel et Chen, 1994; Benoit *et al.*, 1998). Bien que les composés tels que le chloroforme soient normalement susceptibles de se volatiliser au chauffage de l'eau (p. ex., comme dans l'ébullition de l'eau pour la préparation des boissons), cela est impossible dans les chauffe-eau domestiques et

leur plomberie, qui forment un système fermé, sans espace d'air.

Parmi les divers scénarios d'exposition au chloroforme dans l'eau chlorée par d'autres voies que l'ingestion, la plupart des études se sont concentrées sur la douche. Les douches sont particulièrement plus « efficaces » que les autres types d'utilisation de l'eau du robinet pour libérer des COV dans l'air intérieur, en raison de l'agitation et de l'aération accompagnant l'écoulement de l'eau (Andelman, 1985). Leur fréquence est également grande (p. ex., quotidienne) pour une fraction importante de la population et elles emploient de plus grands volumes d'eau et elles occasionnent un contact plus direct avec la peau que les autres usages ordinaires de l'eau. Cependant, en raison de la nature dynamique de l'opération, il est difficile d'estimer avec exactitude les concentrations de chloroforme dans l'air respiré pendant la douche ou dans l'eau entrant en contact avec la peau. Quand le chloroforme se volatilise de l'eau chaude entrant dans la pomme de douche, sa concentration dans la zone de respiration de la personne qui se douche augmente en fonction du temps, mais non de façon linéaire. La volatilisation abaisse la concentration de chloroforme dans l'eau : la concentration entrant en contact avec la peau est donc plus faible que la concentration à l'entrée de la pomme de douche.

On a fait appel à plusieurs méthodes d'estimation des concentrations de chloroforme auxquelles les personnes prenant leur douche peuvent être exposées. Des chercheurs (Jo *et al.*, 1990a, b; Giardino et Andelman, 1996; Kuo *et al.*, 1998) ont dosé le chloroforme dans l'air d'une cabine de douche et essayé d'en corréler la concentration aux concentrations dans l'eau arrivant dans la pomme de douche. La température et le débit de l'eau ainsi que les échanges avec l'air dans la cabine de douche et à proximité (c'est-à-dire la salle de bains) sont d'importants paramètres influant sur ces rapports. Par ailleurs, on a produit des données expérimentales sur l'efficacité du passage du chloroforme de l'eau de douche à l'air (Little, 1992; Tancrède *et al.*, 1992; Giardino et Andelman, 1996; Keating *et al.*, 1997). D'après ces données, la moitié, au moins, du chloroforme arrivant dans la pomme de douche se volatilise dans l'air dans les conditions normales dans lesquelles se prend la douche (c'est-à-dire température et débit de l'eau, taux d'échange avec l'atmosphère).

Dans d'autres études, on a tenté de caractériser l'exposition au chloroforme, pendant la douche, par la détermination du composé dans l'air expiré des poumons après des douches « normales », et durant l'exposition par inhalation seulement ou par contact cutané seulement. On évalue l'exposition par inhalation seulement en faisant prendre des douches à des volontaires dans des vêtements imperméables (p. ex., des vêtements et des bottes de caoutchouc). On évalue l'exposition par la peau uniquement en faisant prendre des douches à des volontaires qui respirent de l'air purifié. Jo *et al.* (1990a) ont observé que, dans l'exposition ordinaire et l'exposition par inhalation seulement, la concentration de chloroforme dans l'air expiré tend à augmenter avec la concentration dans l'eau et ils ont conclu que l'inhalation et l'absorption cutanée contribuaient à peu près également à la dose interne de chloroforme. Ces conclusions ont été confirmées par Weisel et Jo (1996), par des expériences semblables, exposant uniquement la peau.

Dans des études plus peaufinées, Benoit *et al.* (1998) ont amélioré la technique d'échantillonnage de l'haleine, de façon à pouvoir mesurer les concentrations dans l'air alvéolaire expiré. On a collecté plus souvent les échantillons d'haleine durant la douche et après, afin de mieux caractériser l'assimilation et l'élimination du chloroforme. Dans la zone de respiration, on a prélevé directement des échantillons d'air de la cabine de douche, afin de réduire au minimum les effets de la non-homogénéité des concentrations de chloroforme dans l'air de la cabine. Des précisions supplémentaires sur ces études sont présentées dans Santé Canada (1999). Benoit *et al.* (1998) ont exprimé les quantités de chloroforme assimilées en volumes équivalents d'eau froide ingérée. Les résultats préliminaires,

obtenus grâce au concours de 4 volontaires, portent à croire qu'une douche de 10 minutes à l'eau chaude (c'est-à-dire 40 °C) ayant été traitée au moyen d'un désinfectant chloré équivaut à boire, sur une moyenne annuelle, 2,7 L d'eau froide de même origine. L'absorption cutanée a représenté en moyenne 30 % de l'absorption totale. À partir de relations empiriques, on a obtenu des estimations comparables de l'absorption cutanée au cours d'une douche de 10 minutes en fonction des différentes concentrations de chloroforme dans l'eau de la douche (Santé Canada, 1999). Ces estimations se fondaient sur le coefficient de perméation du chloroforme dans l'eau au travers de la peau humaine (c'est-à-dire K_p = 0,16 cm/h) déterminé expérimentalement par Nakai *et al.* (1999), à l'aide de la technique « non à l'équilibre » recommandée dans U.S. EPA (1992).

On a fait observer que la fonction décrivant l'augmentation de la dose de chloroforme absorbée par suite de longues séances de douche serait quadratique, puisque l'exposition et la durée de l'exposition augmenteraient (c'est-à-dire qu'en doublant la durée, on quadruplerait la dose) [Benoit *et al.*, 1998]. Le degré d'exposition augmenterait, puisque la concentration de chloroforme dans l'air de la cabine de douche continuerait d'augmenter tout au long de cette dernière, en raison de l'apport constant de chloroforme se volatilisant à partir de l'eau chauffée arrivant dans la pomme de douche.

En raison de la faible portée des ensembles de données expérimentales que l'on possède sur les concentrations mesurées de chloroforme dans l'air des cabines de douche ou de l'air expiré au cours de la douche, on a estimé, pour les besoins de la présente évaluation, la concentration moyenne de chloroforme dans l'air d'une cabine pendant une douche de 10 minutes d'après les concentrations mesurées de chloroforme dans l'alimentation en eau potable d'un bout à l'autre du Canada (Santé Canada, 1999). Les estimations inférieures se sont fondées sur une concentration hypothétique de chloroforme de 50 µg/L, ce qui est à peu près la concentration moyenne de chloroforme dans l'eau au Canada (c'est-à-dire 47,3 µg/L, selon les données des provinces et des territoires; voir le tableau 3). En posant un débit de 5 ou 10 L/min, une température de l'eau de 40 °C, un taux de volatilisation de 50 %, une durée de 10 minutes par douche et un échange minimal dans l'air, on a estimé l'intervalle des concentrations moyennes de chloroforme dans l'air de la cabine de douche à 417-833 µg/m³. À partir d'hypothèses semblables, mais à une concentration de chloroforme dans l'eau de 166 µg/L (c'est-à-dire le 95^e percentile de la distribution des concentrations, selon les données des provinces et des territoires; voir le tableau 3), on a estimé l'intervalle à 1 382-2 765 µg/m³ (Santé Canada, 1999). Même si cette démarche possède ses limites (voir la section 3.3.5), elle tient compte de la forte variabilité des concentrations de chloroforme dans l'eau d'alimentation dans tout le Canada.

Lorsque l'on passe de la cabine de douche à la pièce contiguë (c'est-à-dire la salle de bains), l'exposition par inhalation se poursuit, parce que la concentration de chloroforme dans l'air serait élevée en raison de la proximité de la source (c'est-à-dire la douche). Le degré d'échange entre l'air de la salle de bains et les parties contiguës du logement ainsi que le fonctionnement du ventilateur aspirant de la salle de bains sont d'importants facteurs de cette exposition supplémentaire par inhalation. Une deuxième personne qui prendrait sa douche peu après la première pourrait être exposée davantage, les concentrations de chloroforme dans l'air de la cabine n'étant peut-être pas revenues aux concentrations de fond (Wallace, 1997).

On possède relativement moins de données sur l'exposition au chloroforme par inhalation et par voie cutanée pendant le bain. Globalement, l'absorption pourrait être quelque peu inférieure, puisque les adultes prennent le bain moins souvent qu'ils ne se douchent (U.S. EPA, 1997). En outre, le robinet du bain est moins « efficace » que la pomme de douche pour extraire le chloroforme de l'eau, et l'eau entrant en contact avec la peau n'est pas constamment

remplacée par de l'eau nouvelle (comme dans la douche). Qui plus est, le bain dure en moyenne plus longtemps que la douche (U.S. EPA, 1997), ce qui entraîne de plus longues périodes d'exposition au chloroforme par inhalation et par voie cutanée. On ne possède aucune donnée sur les concentrations de chloroforme dans l'air au-dessus de la baignoire ou dans la zone de respiration du baigneur, en fonction de la concentration de chloroforme dans l'eau de la baignoire. On n'a donc pas pu estimer l'absorption de chloroforme par inhalation au cours du bain. En conséquence, on pose comme à peu près égales l'absorption totale de chloroforme au cours d'un bain typique et l'absorption au cours d'une douche typique.

2.3.2.12 Piscines intérieures

La population est également exposée au chloroforme par inhalation et par contact cutané dans les piscines intérieures, en raison de la réaction entre, principalement, le chlore ajouté (p. ex., sous forme d'hypochlorite de sodium) et la matière organique (p. ex., sueur, urine, résidus de produits cosmétiques). Si on n'a pas pu trouver de données sur les concentrations de chloroforme dans les piscines du Canada, on a signalé des concentrations pouvant atteindre 980 µg/L dans l'eau des piscines intérieures. Cependant, d'après les études les plus récentes effectuées aux États-Unis, les concentrations se situent dans la gamme de 24 à 150 µg/L (Weisel et Shepard, 1994; Wilson, 1995; Lindstrom *et al.*, 1997).

Les concentrations de chloroforme à court terme dans l'air situé immédiatement au-dessus de la surface de l'eau dans les piscines intérieures peuvent atteindre 650 µg/m³. Dans les études les plus récentes effectuées aux États-Unis, toutefois, les concentrations variaient de 13 à 150 µg/m³ (Weisel et Shepard, 1994; Wilson, 1995; Lindstrom *et al.*, 1997). Dans l'air de l'immeuble abritant une piscine intérieure, les concentrations sont très variables, diminuant généralement à mesure que l'on s'éloigne de la surface de l'eau. Elles sont également déterminées par la concentration de chloroforme dans l'eau de la piscine, la température de l'eau, la température de l'air, la circulation de l'air, la turbidité de l'eau et le nombre de baigneurs dans la piscine (Lahl *et al.*, 1981; Armstrong et Golden, 1986; Jo, 1994).

Les concentrations de chloroforme mesurées dans le plasma sanguin et l'air expiré des poumons étaient considérablement plus fortes chez les baigneurs que chez les sujets non exposés aux piscines intérieures (Santé Canada, 1999). Dans les échantillons de plasma des baigneurs, elles augmentaient avec le niveau d'effort et étaient des plus étroitement corrélées avec la concentration de chloroforme dans l'air et la durée de la baignade (Aggazzotti *et al.*, 1990).

Wilson (1995) a signalé des concentrations de chloroforme dans l'air expiré des poumons de 48,3, 15,7 et 4,9 µg/m³, respectivement, en cas d'exposition normale, d'exposition par inhalation seulement et d'exposition par la peau seulement, et il a conclu que la plus grande partie de l'absorption de chloroforme par les baigneurs se faisait par inhalation plutôt que par voie cutanée. Dans la seule étude canadienne relevée, Lévesque *et al.* (1994) ont dosé le chloroforme dans l'haleine de baigneurs et d'amateurs de plongée autonome (c'est-à-dire exposés par voie cutanée seulement). Lorsque les baigneurs ont été exposés à de fortes concentrations de chloroforme dans l'eau de la piscine et l'air, on a estimé que 78 % de la concentration corporelle était due, après 55 min. d'exposition, à l'inhalation, et le reste (22 %) à l'absorption cutanée. L'absorption moindre par la peau, du fait de la baignade intérieure, par rapport à la douche ou au bain, correspond à l'hypothèse selon laquelle l'absorption cutanée est d'autan plus importante que la température de l'eau augmente.

Les nageurs de compétition sont susceptibles d'être plus exposés au chloroforme en raison de la plus grande dépense physique (et de la respiration plus intense) ainsi que de la fréquence plus grande de cette activité (c'est-à-dire pendant l'entraînement). Cependant, les absorptions estimatives varient fortement (Santé Canada, 1999).

Les quelques données disponibles montrent que l'absorption par la peau peut devenir plus importante pour les utilisateurs de jacuzzis que pour les baigneurs de piscines intérieures, en raison de la température relativement plus élevée de l'eau des jacuzzis (Wilson, 1995).

2.4 Caractérisation des effets

2.4.1 Écotoxicologie

Le chloroforme provoque un mode d'action toxique narcotique de type I (Sixt *et al.*, 1995). La valeur de log K_{ow} est un paramètre clé des composés provoquant une narcose de type I, parce qu'elle décrit leur tendance à traverser les membres cellulaires jusqu'au site de leur action. La narcose de type I est le mode d'action le moins toxique, souvent qualifiée de « toxicité de base ».

Voici un court résumé des effets signalés les plus sensibles du chloroforme sur les organismes terrestres et aquatiques.

2.4.1.1 Organismes terrestres

Une seule étude de la toxicité du chloroforme pour les micro-organismes terrestres a été trouvée. Walton *et al.* (1989) ont signalé que le chloroforme appliqué une fois à raison de 1 000 mg/kg à un loam limoneux a provoqué une augmentation de la respiration microbienne pendant plusieurs jours (p. ex., au jour 4, le rapport dégagement de CO_2 par les organismes exposés/dégagement de CO_2 par les organismes témoins = 1,39) avant de revenir aux valeurs des témoins, six jours après l'exposition. Le même traitement appliqué à des sols sablonneux a provoqué une dépression initiale de la respiration microbienne, puis une période de stimulation (p. ex., au jour 4, le rapport dégagement de CO_2 par les organismes exposés/dégagement de CO_2 par les organismes témoins = 1,77), suivie du retour aux valeurs des témoins, six jours après le traitement.

Peu d'études ont porté sur la toxicité du chloroforme pour les invertébrés terrestres. Deux des études accessibles (Neuhauser *et al.*, 1985, 1986; Callahan *et al.*, 1994) avaient consisté à exposer par contact le ver de terre *Eisenia fetida*. Les conditions de l'exposition (papier-filtre imbibé de chloroforme), ne sont pas directement pertinentes pour l'estimation des concentrations éventuellement nocives dans le sol. L'autre étude (Alphei et Scheu, 1993) a montré que la fumigation au chloroforme (sans précision de la concentration) a débarrassé le sol des protozoaires, mais sans supprimer les microbes ou les nématodes (vers ronds). Comme pour les essais par contact, les conditions expérimentales d'exposition ne sont pas considérées comme pertinentes pour l'estimation des concentrations éventuellement nocives dans le sol.

On n'a pas trouvé d'information sur la toxicité du chloroforme pour les oiseaux ou les mammifères sauvages. Les effets du chloroforme chez les animaux de laboratoire sont présentés de façon quelque peu détaillée à la section 2.4.3. Dans les études de l'exposition par inhalation, on a observé des concentrations nocives de chloroforme d'à peine 2 ppm (9,8 mg/m^3), auxquelles sont survenues des proliférations cellulaires dans les voies nasales de rats et de souris (Larson *et al.*, 1996; Templin *et al.*, 1996b).

2.4.1.2 Organismes aquatiques

On possède des renseignements sur la toxicité du chloroforme pour un certain nombre d'organismes aquatiques, notamment les bactéries, les algues, les invertébrés, les poissons et les amphibiens.

Chez les organismes aquatiques, les amphibiens semblent plutôt sensibles au chloroforme. La toxicité du chloroforme pour les premiers stades de vie de sept amphibiens a été déterminée par Birge *et al.* (1980) ainsi que par Black *et al.* (1982). Les CL_{50}, 4 jours après l'éclosion, variaient de 0,27 mg/L chez la rainette crucifère (*Hyla crucifer*) à plus de 68 mg/L chez le dactylèthre (*Xenopus laevis*). La CL_1 et la CL_{10}, 4 jours après l'éclosion, étaient respectivement

de 0,0019 et de 0,0177 mg/L chez la rainette crucifère. La CL_{50} et la CL_{10} pour l'amphibien le plus sensible ensuite (la grenouille léopard [*Rana pipiens*]) étaient respectivement de 4,16 et de 0,383 mg/L (Birge *et al.*, 1980). Birge *et al.* (1980) ont signalé que la rainette crucifère était constamment l'une des espèces les plus sensibles dans les essais toxicologiques sur 11 composés organiques. Ils ont avancé que les amphibiens (tels que la rainette crucifère) qui sont limités à une gamme étroite de conditions écologiques (c'est-à-dire en milieu aquatique) sont plus sensibles que les espèces pouvant tolérer une large gamme de conditions (c'est-à-dire aquatiques, semi-aquatiques, terrestres).

Les micro-organismes peuvent aussi être assez sensibles au chloroforme. Jackson et Brown (1970) ont signalé que 0,1 mg de chloroforme/L pouvait retarder la digestion anaérobie des boues résiduaires. L'étude n'a pas permis d'expliquer cette valeur ni de prédire le degré d'inhibition. Yang et Speece (1986) ont observé l'inhibition de cultures non acclimatées à 0,5 mg/L; après acclimatation, elles pouvaient tolérer des concentrations pouvant atteindre jusqu'à 15 mg/L.

On a effectué plusieurs études en conditions dynamiques pour déterminer les effets du chloroforme sur le poisson. Chez la truite arc-en-ciel, les CL_{50}, 4 jours après l'éclosion, variaient de 1,24 à 2,03 mg/L (200 à 50 mg de $CaCO_3$/L) [Birge *et al.*, 1979]. Chez le crapet arlequin, la CL_{50} après 96 h, selon une étude en conditions dynamiques, était de 18,2 mg/L (Anderson et Lusty, 1980). Dans un autre essai en conditions dynamiques, avec des concentrations mesurées, Pearson et McConnell (1975) ont observé une CL_{50} après 96 h de 28 mg/L chez la limande (*Limanda limanda*), dans le seul essai de toxicité aiguë que l'on possède pour les poissons marins.

Chez les invertébrés aquatiques, le rotifère *Brachionus calcyciflorus* était particulièrement sensible, la CL_{50} après 1 heure étant de 2 mg/L (Snell *et al.*, 1991). Chez *Daphnia magna*, les CL_{50} après 48 h variaient de 28,9 mg/L (U.S. EPA, 1978) à 353 mg/L (Cowgill et Milazzo, 1991), la plupart des résultats étant dans le bas de cette fourchette. En employant la croissance de *D. magna* comme paramètre de mesure de la toxicité, Hermens *et al.* (1985) ont signalé une CE_{50} après 16 jours de 59,8 mg/L, avec une CSEO après 16 jours de 15 mg/L.

Les algues dulçaquicoles et marines semblent relativement insensibles au chloroforme. Bringmann et Kühn (1977, 1978) ont observé une réduction initiale de la multiplication des cellules de *Microcystis aeruginosa* à 185 mg/L, au cours d'une exposition de 6 jours au chloroforme. Kühn et Pattard (1990) ont observé un résultat semblable chez l'algue verte *Scenedesmus subspicatus* (CE_{10} pour la biomasse après 48 h de 225 mg/L; CE_{50} de 560 mg/L). Les CE_{50} signalées pour des paramètres tels que le dénombrement des cellules, la biomasse et l'absorption du dioxyde de carbone (photosynthèse) varient de 382 mg/L pour *Chlamydomonas angulosa* (Hutchinson *et al.*, 1980) à plus de 1 000 mg/L pour *Selenastrum capricornutum* (Cowgill *et al.*, 1989). Dans le seul essai que l'on possède sur les plantes vasculaires, Cowgill *et al.* (1991) n'ont observé aucun effet dans la gamme de concentrations de 28 à 1 000 mg/L chez deux lentilles d'eau, *Lemna gibba* et 4 clones de *Lemna minor*.

2.4.2 *Effets atmosphériques abiotiques*

On a examiné la contribution éventuelle du chloroforme à la destruction de l'ozone stratosphérique, aux changements climatiques et à la formation d'ozone troposphérique.

Le PDO du chloroforme peut être calculé comme étant de 0,0326 (par rapport à la valeur unitaire du composé de référence, le CFC-11) à l'aide de la formule suivante :

$$PDO_{chloroforme} = (t_{chloroforme}/t_{CFC-11}) \times (M_{CFC-11}/M_{chloroforme}) \times [(n_{Cl} + \alpha n_{Br})/3]$$

où :

- $t_{chloroforme}$ est la durée de vie du chloroforme dans l'atmosphère (620 j ou 1,7 an, d'après la

demi-vie estimative maximale du chloroforme dans la troposphère; Singh *et al.*, 1978);

- t_{CFC-11}, la durée de vie du CFC-11 dans l'atmosphère (60 ans);
- M_{CFC-11}, la masse moléculaire du CFC-11 (137,5 g);
- $M_{chloroforme}$, la masse moléculaire du chloroforme (119,4 g);
- n_{Cl}, le nombre d'atomes de chlore dans la molécule de chloroforme (3);
- n_{Br}, le nombre d'atomes de brome dans la molécule de chloroforme (0);
- α, la mesure de l'efficacité du brome dans la destruction de l'ozone, par rapport à l'efficacité du chlore (~ 30) [Environnement Canada, 1997a].

Parce que le PDO est positif, il y a lieu de déterminer le potentiel, pour le chloroforme atmosphérique, d'abaisser les concentrations mondiales d'ozone stratosphérique.

L'estimation des risques posés par le chloroforme pour l'ozone stratosphérique exige l'estimation réaliste des demi-vies dans la troposphère, de même que de connaître le transport du chloroforme et de ses produits de dégradation évacués dans la stratosphère ou provenant de cette dernière. Selon la constante de vitesse choisie pour la réaction des radicaux hydroxyle avec le chloroforme, la température, la concentration des radicaux hydroxyle, la latitude et d'autres facteurs, la demi-vie du chloroforme troposphérique pourrait varier de 54,5 à 620 jours. En posant une demi-vie de 193 jours dans l'atmosphère, Kindler *et al.* (1995) ont prédit que 1,7 % du chloroforme troposphérique passerait dans la stratosphère, où sa demi-vie serait de 3,18 ans. Considérant que les réactions photochimiques et le transport du chloroforme et du phosgène, son principal produit de dégradation, dans l'atmosphère, Kindler *et al.* (1995) ont estimé que de 1 à 1,8 % du chlore dans les molécules de chloroforme libérées à la surface de la terre est transporté dans la stratosphère sous forme de chlore réactif (les valeurs correspondantes, pour le CFC-11, varient de 93,2 à 100 %). En conséquence, les charges nettes de chlore dans la stratosphère à partir du chloroforme et de ses produits de dégradation sont faibles. Kindler *et al.* (1995) ont estimé une valeur plus réaliste du PDO stratosphérique du chloroforme, soit 0,0083. Cette valeur tient compte de l'effet d'un transport vers le bas d'une fraction importante (jusqu'à 40 %) du phosgène stratosphérique jusque dans la troposphère, où il est éliminé de l'atmosphère par les nuages. Le chloroforme ne serait donc pas un agent efficace de la destruction de l'ozone stratosphérique.

D'après la formule ci-dessous, on a calculé que le PRP du chloroforme était de 0,0326 (par rapport à la valeur unitaire du composé de référence, le CFC-11) :

$$PRP = (t_{chloroforme}/t_{CFC-11}) \times (M_{CFC-11}/M_{chloroforme}) \times (S_{chloroforme}/S_{CFC-11})$$

où :

- $t_{chloroforme}$ est la durée de vie du chloroforme (1,7 an);
- t_{CFC-11}, la durée de vie du CFC-11 (60 ans);
- M_{CFC-11}, la masse moléculaire du CFC-11 (137,5 g);
- $M_{chloroforme}$, la masse moléculaire du chloroforme (119,38 g);
- $S_{chloroforme}$, l'absorption du chloroforme dans l'infrarouge (2 389 $cm^{-2} \cdot atm^{-1}$, valeur par défaut);
- S_{CFC-11}, l'absorption du CFC-11 dans l'infrarouge (2 389 $cm^{-2} \cdot atm^{-1}$).

On a estimé le PCPO à $8,14 \times 10^{-3}$ (par rapport à la valeur d'une masse égale du composé de référence, l'éthène, dont le PCPO est de 100), d'après la formule suivante :

$$PCPO = (k_{chloroforme}/k_{éthène}) \times (M_{éthène}/M_{chloroforme}) \times 100$$

où :

- $k_{chloroforme}$ est la constante de vitesse de la réaction du chloroforme avec les radicaux OH ($2,95 \times 10^{-13}$ $cm^3 \cdot mole^{-1} \cdot s^{-1}$);
- $k_{éthène}$, la constante de vitesse de la réaction de l'éthène avec les radicaux OH ($8,5 \times 10^{-13}$ $cm^3 \cdot mole^{-1} \cdot s^{-1}$);

- $M_{éthène}$, la masse moléculaire de l'éthène (28 g);
- $M_{chloroforme}$, la masse moléculaire du chloroforme (119,38 g).

Ces chiffres portent à croire que l'éventuelle contribution du chloroforme aux changements climatiques et à la formation d'ozone troposphérique est négligeable (Bunce, 1996). L'ampleur de ces effets dépendrait de la concentration de chloroforme dans l'atmosphère qui, au Canada, est très faible, habituellement de moins de 1 µg/m³ (voir la section 2.3.2.1).

2.4.3 Animaux expérimentaux et in vitro

La section 2.4.3 repose principalement sur l'information trouvée dans les rapports de l'OMS (1994) et de l'ILSI (1997). Au besoin, la documentation de la présente évaluation étoffe la documentation à laquelle renvoient les études clés figurant dans la bibliographie de ces rapports; on y présente aussi les résultats détaillés d'études plus récentes (Santé Canada, 1999). En raison de la vaste base de données sur la toxicité du chloroforme, on ne fera ici qu'un survol de l'information accessible. Les descriptions plus détaillées incluses dans la présente évaluation se limitent à celles des enquêtes critiques qui se rattachent aux analyses du rapport entre l'exposition et la réponse. Pour un compte rendu plus détaillé des études pertinentes, on devrait consulter la documentation complémentaire sur laquelle repose la présente évaluation (OMS, 1994; ILSI, 1997; Santé Canada, 1999).

Dans les études sur la toxicité de doses répétées, les effets du chloroforme aux concentrations minimales ont été associés, chez les rats et les souris, à la cytotoxicité et à la prolifération régénérative résultante dans les tubes proximaux du rein, la région centrolobulaire du foie et les cornets ethmoïdaux du nez. Les mesures de cette toxicité englobent les effets histopathologiques, la libération d'enzymes hépatiques et l'augmentation des indices de marquage. On résume à la section 2.4.3.7 les résultats d'études à court terme, dans lesquelles on a examiné la prolifération régénérative, principalement pour élucider le mode de déclenchement du cancer.

2.4.3.1 Toxicité aiguë

L'exposition aiguë à de fortes doses de chloroforme peut entraîner la mort, habituellement en raison de lésions hépatiques, sauf chez les mâles de souches de souris très sensibles, tués par des lésions rénales. La sensibilité plus grande de ces souches de souris (DBA, C3H, C3Hf, CBA, BALB/c, C3H/He), par rapport à d'autres souches, est génétique. Chez les souris, on a décrit une différence absolue, liée au sexe, pour ce qui concerne les lésions rénales, mais non pour les lésions hépatiques. Cette différence est indépendante de la souche. Les femelles ne manifestent pas de lésions rénales, bien que l'on ait signalé une augmentation de l'indice de marquage rénal chez les souris femelles B6C3F1, après exposition expérimentale de 4 jours par l'eau potable (Larson *et al.*, 1994a).

On a aussi décrit l'influence de l'âge sur la toxicité aiguë du chloroforme chez les rats (Kimura *et al.*, 1971). Le véhicule de gavage influe sur la toxicité; l'huile de maïs a aggravé la néphrotoxicité du chloroforme chez les rats, comparativement à l'Emulphor et au Tween-85 (Raymond et Plaa, 1997).

Chez le rat, la DL_{50} varie de 450 à 2 000 mg de chloroforme/kg de m.c.; chez cette espèce, on n'a observé aucune différence de sensibilité entre les sexes (Kimura *et al.*, 1971; Chu *et al.*, 1980). Chez les souris femelles OF1, Gradiski *et al.* (1978) ont signalé une CL_{50} de 6 150 mg/m³ (exposition de 6 heures).

La dose de 3 070 mg de chloroforme/kg de m.c. dans l'huile minérale administrée aux rats a entraîné la mort par dépression du SNC en quelques minutes, et la dose de 980 mg/kg a entraîné une nécrose centrolobulaire du foie (Reynolds et Yee, 1967). Administré à des ratons nouveau-nés, le chloroforme a été létal à la dose orale de 1 500 mg/kg de m.c.; on n'a pas administré de doses inférieures (Kimura *et al.*, 1971).

On a observé une nécrose hépatique chez les souris mâles, 48 heures après une seule administration par gavage de 240 mg/kg de m.c. (Reitz *et al.*, 1982). On a observé chez les souris mâles un grossissement minime de la région centrolobulaire, 4 jours après l'administration intragastrique de 66 mg/kg de m.c. (Moore *et al.*, 1982).

Des rats Osborne-Mendel et F344 ont présenté, 48 h après une seule administration de 90 mg/kg de m.c.par gavage dans l'huile de maïs, des lésions de la région ethmoïdale des voies nasales, accompagnées d'une augmentation des cellules épithéliales réagissant positivement au BrdU dans le cornet moyen (Templin *et al.*, 1996a).

2.4.3.2 Toxicité à court terme

Le gavage de souris a entraîné une baisse de l'immunité humorale et une augmentation de la masse relative du foie à 50 mg/kg de m.c. par jour (CMENO) pendant 14 j (Munson *et al.*, 1982). Les souris exposées par gavage à la dose journalière de 37 mg/kg de m.c. (CMENO) pendant 14 j ont présenté des minéralisations, une hyperplasie et une cytomégalie rénales ainsi qu'une inflammation hépatique (Condie *et al.*, 1983). Les rats exposés à la dose journalière de 11 mg/kg de m.c. pendant 28 jours, par l'eau potable, ont présenté une diminution des polynucléaires neutrophiles (Chu *et al.*, 1982a,b).

Des rats femelles F344 ont présenté des lésions de l'épithélium olfactif périphérique après avoir été exposées à 4 doses journalières de 34 mg/kg de m.c. administrées par gavage dans l'huile de maïs. Ces lésions ont été accompagnées d'une hyperproduction cellulaire dans l'épithélium olfactif (Larson *et al.*, 1995a); après 3 semaines d'administration, ces effets ont été observés uniquement à la dose journalière de 100 mg/kg de m.c.. Dorman *et al.* (1997) ont aussi exposé des femelles de la même souche par gavage dans l'huile de maïs et signalé des lésions de la région ethmoïdale des voies nasales après 5 expositions à la dose journalière de 34 mg/kg de m.c.. Après 3 semaines d'exposition, on a observé des lésions à 100 mg/kg de m.c. par jour, mais non à 34.

Après 4 jours d'exposition de rats mâles F344, 6 heures par jour, à 10 ppm (49 mg/m^3), on a observé des lésions minimes à légères de la région ethmoïdale du nez, bien que l'hyperproduction de cellules ait augmenté à 2 ppm (9,8 mg/m^3) [Templin *et al.*, 1996b]. Après exposition par inhalation à 10 ppm (49 mg/m^3), 6 heures par jour pendant 7 jours consécutifs, les rats mâles F344 présentaient des lésions des cornets (Larson *et al.*, 1994b). On a signalé chez des rats mâles F344 exposés par inhalation 6 heures par jour pendant 7 jours consécutifs à 10 ppm (49 mg/m^3) une augmentation de l'hyperproduction de cellules dans les régions centrale, proximale et distale du premier cornet intérieur, ainsi que des altérations histologiques et l'élargissement significatif de l'os du cornet central (Mery *et al.*, 1994).

Larson *et al.* (1994b) n'ont observé aucune lésion histologique des voies nasales des souris femelles B6C3F1 jusqu'à 288 ppm (1 411 mg/m^3), 6 heures par jour pendant 7 jours consécutifs. On n'a pas mesuré d'hyperproduction de cellules. Mery *et al.* (1994) ont exposé des souris femelles B6C3F1 au chloroforme, 6 heures par jour pendant 7 jours consécutifs, et observé une hyperproduction cellulaire dans le premier cornet intérieur à 10 ppm (49 mg/m^3).

2.4.3.3 Toxicité subchronique

Bull *et al.* (1986) ont signalé des altérations histologiques du foie chez les souris B6C3F1 recevant journellement 60 à 270 mg/kg de m.c., dans l'huile de maïs, mais non aux mêmes doses dans l'Emulphor, pendant 90 jours. Pour l'administration dans l'huile de maïs, la CMENO journalière, chez les deux sexes, était de 60 mg/kg de m.c., d'après l'augmentation du poids absolu et relatif du foie ainsi que la vacuolisation et l'accumulation de lipides dans le foie. Avec l'Emulphor, on n'a observé d'augmentation du poids absolu et relatif du foie que chez les femelles, à la dose journalière de 60 mg/kg de m.c. (CMENO). Des souris femelles CD1

TABLEAU 4 Incidence des kystes lipidiques d'après l'étude des effets chroniques sur le chien (Heywood *et al.*, 1979)

Groupe	Nbre de chiens soumis à un examen histologique	Nbre de chiens ayant des nodules hépatiques	Nbre de chiens ayant des kystes lipidiques	
			Peu fréquents on minimes	Modérés ou marqués
Mâles				
30 mg/(kg de m.c. · j)	7	0	1	6
15 mg/(kg de m.c. · j)	7	1	0	6
Témoins de l'excipient	15	0	7	1
Non exposés	7	1	2	0
Autre dentifrice non chloroformé	8	0	2	0
Femelles				
30 mg/(kg de m.c. · j)	8	4	0	7
15 mg/(kg de m.c. · j)	8	1	2	3
Témoins de l'excipient	12	3	3	0
Non exposés	5	1	1	0
Autre dentifrice non chloroformé	7	1	0	0

exposées journellement par gavage de 50 mg/kg de m.c. (CMENO) dans l'Emulphor, pendant 90 jours, ont présenté une augmentation de poids du foie ainsi que de l'activité des microsomes hépatiques (Munson *et al.*, 1982). Lorsque l'on a exposé des souris femelles B6C3F1 au chloroforme dans l'eau potable pendant 90 jours, on a observé les altérations lipidiques du foie à la dose journalière de 263 mg/kg de m.c. (CMENO) [U.S. EPA, 1980]. Chez les rats mâles Osborne-Mendel, le cholestérol a notablement augmenté, à la dose de 81 mg/kg de m.c. (CMEO), dans une étude de 90 jours dans laquelle on a administré du chloroforme dans l'eau potable (U.S. EPA, 1980). Dans une étude d'une durée de 6 mois (Torkelson *et al.*, 1976), on a exposé par inhalation des rats mâles (souche non précisée) à 123 mg/m^3 (CMENO), qui ont présenté une augmentation du poids relatif des reins et une nécrose focale du foie.

L'une des enquêtes dans laquelle on a signalé des effets sur le foie à la concentration ou à la dose minimale a été celle de Heywood *et al.* (1979), dans laquelle on a administré le chloroforme en capsules de gélatine dans une pâte dentifrice à des beagles mâles et femelles, 6 jours par semaine pendant 7,5 années, à des doses journalières de 15 ou de 30 mg/kg de m.c.. Le sacrifice des sujets a suivi une période d'observation de 19 à 23 semaines, pendant laquelle on a mis fin au traitement au chloroforme. Le protocole comportait des témoins pour l'excipient, des témoins non traités et des témoins traités à une autre pâte dentifrice (non chloroformée). Chaque groupe comptait 8 animaux de chaque sexe, à l'exception du groupe témoin de l'excipient, qui en comptait 16 de chaque sexe. À la dose maximale, on a observé une augmentation significative des concentrations sériques de glutamate-pyruvate-transaminase (SGPT), à la 6^e semaine du traitement. À la dose minimale, on a observé des augmentations significatives des concentrations de SGPT à partir de la 34^e semaine. On n'a pas observé d'effets semblables chez les témoins de l'excipient ou les témoins non traités. On a observé des « kystes lipidiques » hépatiques dans les deux groupes à la fin de l'étude; les données sur l'incidence sont présentées au tableau 4. Il n'y a pas eu d'augmentation des tumeurs reliée à la dose.

TABLEAU 5 Sommaire de la réaction tumorale du foie au chloroforme (adapté de l'ILSI, 1997)

Exposition	Doses employées dans le protocole (mg/kg de m.c.)[1]	Doses[2] (mg/kg de m.c.)[1]	Durée (semaines)	Souche	Sexe	Réaction (%)[3]	Référence
Souris							
Huile de maïs	0 138 277	138	78	B6C3F1	Mâle	27 (POS)[4]	NCI (1976)
Huile de maïs	0 238 477	238	78	B6C3F1	Femelle	74 (POS)[4]	NCI (1976)
Eau	0 34 65 130 263	263	104	B6C3F1	Femelle	(Nég.)[5]	Jorgenson *et al.* (1985)
Inhalation	0 5 ppm 30 ppm 90 ppm	90 ppm	104	BDF1	Mâle	7	Yamamoto (1996)
Inhalation	0 ppm 5 ppm 30 ppm 90 ppm	90 ppm	104	BDF1	Femelle	8	Yamamoto (1996)
Pâte dentifrice	0 17 60	17	104	ICI	Mâle	26	Roe *et al.* (1979)
Pâte dentifrice	0 17 60	60	104	ICI	Femelle	(Nég.)[5]	Roe *et al.* (1979)
Rat							
Huile de maïs	0 90 180	180	111	O-M[6]	Mâle	6	NCI (1976)
Huile de maïs	0 100 200	200	111	O-M[6]	Femelle	–4	NCI (1976)
Eau	0 19 38 81 160	160	104	O-M[6]	Mâle	(Nég.)[5]	Jorgenson *et al.* (1985)
Inhalation	0 ppm 10 ppm 30 ppm 90 ppm	90 ppm	104	F344	Mâle	(Nég.)[5]	Yamamoto (1996)

TABLEAU 5 (suite)

Exposition	Doses employées dans le protocole (mg/kg de m.c.)[1]	Doses[2] (mg/kg de m.c.)[1]	Durée (semaines)	Souche	Sexe	Réaction (%)[3]	Référence
Inhalation	0 ppm 10 ppm 30 ppm 90 ppm	90 ppm	104	F344	Femelle	(Nég.)[5]	Yamamoto (1996)
Eau	Une seule dose	>100	185	Wistar	Mâle	(Nég.)[5]	Tumasonis *et al.* (1987)
Eau	Une seule dose	>150	185	Wistar	Femelle	25 (POS)[4,7]	Tumasonis *et al.* (1987)
Pâte dentifrice	0 15 75 165	165	80	S-D[8]	Mâle	0	Palmer *et al.* (1979)
Pâte dentifrice	0 15 75 165	165	80	S-D[8]	Femelle	0	Palmer *et al.* (1979)

[1] À moins d'indication contraire.

[2] Dose minimale donnant une réaction positive ou dose maximale donnant une réaction négative.

[3] Pourcentage d'augmentation du taux de tumeurs par rapport aux témoins; une diminution est indiquée entre parenthèses.

[4] POS = augmentation statistiquement significative des néoplasmes hépatiques.

[5] Chiffres réels relatifs aux tumeurs non fournis.

[6] Rats Osborne-Mendel.

[7] Les animaux exposés ont survécu plus longtemps que les témoins (185 semaines contre 145).

[8] Rats Sprague-Dawley.

Larson *et al.* (1996) ont exposé des souris femelles B6C3F1, 6 heures par jour pendant 4 jours à 13 semaines. Après 4 jours, ils ont observé des lésions nasales légères à minimes à 10 ppm (49 mg/m^3), accompagnées d'une hyperproduction de cellules dans les lames proprement dites des cornets. Après une exposition plus longue, les altérations histologiques du nez étaient minimes aux concentrations allant jusqu'à 90 ppm (441 mg/m^3), concentration à partir de laquelle l'hyperproduction de cellules a persisté. L'exposition journalière de rats mâles F344, 6 heures par jour pendant 13 semaines, a entraîné de légères altérations histologiques dans les voies nasales à 2 ppm (9,8 mg/m^3) et une hyperproduction de cellules à 10 ppm (49 mg/m^3) [Templin *et al.*, 1996b].

2.4.3.4 Toxicité chronique et cancérogénicité

Dans des essais biologiques de cancérogénicité chez des rats et des souris après exposition orale et inhalation, le chloroforme a été cancérogène dans le foie des souris ainsi que dans le rein des souris et des rats mâles. La cancérogénicité a varié selon les voies et les excipients d'exposition ainsi que selon les sexes, les espèces et les souches. Les sommaires de l'incidence des tumeurs dans les essais biologiques de détermination de la cancérogenèse sont présentés aux tableaux 5 (pour le foie) et 6 (pour le rein).

TABLEAU 6 Sommaire de la réaction tumorale du rein au chloroforme (adapté de l'ILSI, 1997)

Exposition	Doses employées dans le protocole (mg/kg de m.c.)[1]	Doses[2] (mg/kg de m.c.)[1]	Durée (semaines)	Souche	Sexe	Réaction (%)[3]	Référence
Souris							
Huile de maïs	0 138 277	138	78	B6C3F1	Mâle	–2	NCI (1976)
Huile de maïs	0 238 477	238	78	B6C3F1	Femelle	0	NCI (1976)
Eau	0 34 65 130 263	263	104	B6C3F1	Femelle	(Nég.)[4]	Jorgenson *et al.* (1985)
Inhalation	0 ppm 5 ppm 30 ppm 90 ppm	30 ppm	104	BDF1	Mâle	14 (POS)[5]	Yamamoto (1996)
Inhalation	0 ppm 5 ppm 30 ppm 90 ppm	90 ppm	104	BDF1	Femelle	(Nég.)[4]	Yamamoto (1996)
Pâte dentifrice	0 17 60	60	104	ICI	Mâle	21 (POS)[5]	Roe *et al.* (1979)
Pâte dentifrice	0 17 60	60	104	ICI	Femelle	(Nég.)[4]	Roe *et al.* (1979)
Pâte dentifrice	Une seule dose	60	104	C57BL	Mâle	(Nég.)[4]	Roe *et al.* (1979)
Pâte dentifrice	Une seule dose	60	104	CBA	Mâle	(Nég.)[4]	Roe *et al.* (1979)
Pâte dentifrice	Une seule dose	60	104	CF/1	Mâle	(Nég.)[4]	Roe *et al.* (1979)
Huile de maïs	0 90 180	180	111	O-M[5]	Mâle	24 (POS)[6]	NCI (1976)
Huile de maïs	0 100 200	200	111	O-M[5]	Femelle	4	NCI (1976)
Eau	0 19 38 81 160	160	104	O-M[5]	Mâle	13 (POS)[6]	Jorgenson *et al.* (1985)

TABLEAU 6 (suite)

Exposition	Doses employées dans le protocole (mg/kg de m.c.)[1]	Doses[2] (mg/kg de m.c.)[1]	Durée (semaines)	Souche	Sexe	Réaction (%)[3]	Référence
Souris							
Inhalation	0 ppm 10 ppm 30 ppm 90 ppm	90 ppm	104	F344	Mâle	(Nég.)[4]	Yamamoto (1996)
Inhalation	0 ppm 10 ppm 30 ppm 90 ppm	90 ppm	104	F344	Femelle	(Nég.)[4]	Yamamoto (1996)
Eau	Une seule dose	>100	1854,7	Wistar	Mâle	7	Tumasonis *et al.* (1987)
Eau	Une seule dose	>150	1854,7	Wistar	Femelle	0	Tumasonis *et al.* (1987)
Pâte dentifrice	0 15 75 165	165	80	S-D8	Mâle	0	Palmer *et al.* (1979)
Pâte dentifrice	0 15 75 165	165	80	S-D8	Femelle	0	Palmer *et al.* (1979)

[1] À moins d'indication contraire.

[2] Dose minimale donnant une réaction positive ou dose maximale donnant une réaction négative.

[3] Pourcentage d'augmentation du taux de tumeurs par rapport aux témoins; une diminution est indiquée entre parenthèses.

[4] Chiffres réels relatifs aux tumeurs non fournis.

[5] Rats Osborne-Mendel.

[6] POS = augmentation statistiquement significative des néoplasmes rénaux.

[7] Les animaux exposés ont survécu plus longtemps que les témoins (185 semaines contre 145).

[8] Rats Sprague-Dawley.

2.4.3.4.1 Foie

Le chloroforme est cancérogène pour le foie des souris mâles et femelles (NCI, 1976), mais seulement après gavage avec l'huile de maïs comme excipient. Il n'a pas été cancérogène pour le foie des souris exposées par l'eau potable (Jorgenson *et al.*, 1985), même à des doses journalières semblables (NCI, 1976), ni cancérogène par inhalation, en dépit d'une stratégie d'augmentation de l'exposition en vertu de laquelle les concentrations finales étaient plusieurs fois plus fortes que celles qui étaient considérées comme exerçant une létalité aiguë (Yamamoto, 1996).[1] Ainsi, ni la dose journalière ni la dose cumulative de chloroforme ne permettent de prédire si des tumeurs apparaîtront ou non après l'exposition par l'eau potable.

[1] Ces résultats ont été publiés sous forme sommaire par Nagano *et al.* (1998).

Dans une seule étude, on a observé une incidence accrue des tumeurs hépatiques chez des rats femelles Wistar après administration de chloroforme dans l'eau potable. Dans cette étude, le nombre de témoins était restreint. En outre, la survie des femelles exposées, plus longue (185 semaines contre 145) que celle des femelles témoins, complique l'interprétation des résultats, faute de point de comparaison pour l'incidence des tumeurs tardives dans les groupes exposés (Tumasonis *et al.*, 1985, 1987). Dans d'autres études dans lesquelles on a administré le chloroforme à diverses souches de rats dans l'eau potable, par gavage dans l'huile de maïs ou par inhalation, l'incidence des néoplasies n'a pas augmenté (NCI, 1976; Palmer *et al.*, 1979; Jorgenson *et al.*, 1985; Yamamoto, 1996).

2.4.3.4.2 Rein

Le chloroforme a provoqué l'apparition de tumeurs rénales chez les rats et les souris, mais chez les mâles seulement. On a observé des tumeurs des cellules des tubes rénaux chez des souris exposées au chloroforme par inhalation (Yamamoto, 1996) ou au moyen de préparations dentifrices (Roe *et al.*, 1979) ainsi que chez des rats exposés par gavage à l'huile de maïs (NCI, 1976) ou par l'eau potable (Jorgenson *et al.*, 1985). Les réactions ont varié selon la voie d'exposition, l'excipient et la souche. Cependant, il est difficile de tirer des conclusions significatives concernant les différences potentielles entre les souches d'après les données disponibles.

On a observé une augmentation significative de l'incidence des tumeurs rénales chez les souris mâles BDF1, après inhalation (Yamamoto, 1996), et chez les souris mâles ICI exposées au moyen de pâte dentifrice ou d'huile d'arachide (Roe *et al.*, 1979). Cependant, on n'a observé aucune tumeur rénale chez les souris mâles B6C3F1 exposées au chloroforme par gavage à l'huile de maïs (NCI, 1976) ou par l'eau potable (Jorgenson *et al.*, 1985). Les rats Osborne-Mendel ont donné une réaction positive (eau potable) [Jorgenson *et al.*, 1985], mais non les rats F344 (inhalation) [Yamamoto, 1996] ni les rats Sprague-Dawley (pâte dentifrice) [Palmer *et al.*, 1979].

L'essai biologique qui a permis d'observer des tumeurs à la concentration ou à la dose minimale après exposition semblable à celle des humains (c'est-à-dire exposition continue par l'eau potable ou par inhalation) [tumeurs rénales chez les rats mâles] était celui de Jorgenson *et al.* (1985). Des rats mâles Osborne-Mendel ont été exposés à 0, 200, 400, 900 ou 1 800 mg de chloroforme/L d'eau potable (n : 330, 330, 150, 50 et 50, respectivement) pendant deux ans. Ces concentrations (contrôlées par analyse) correspondaient à des doses journalières moyennes pondérées en fonction du temps de 0, 19, 38, 81 et 160 mg/kg de m.c. (Jorgenson *et al.*, 1985). Les témoins ont reçu le volume d'eau (sans chloroforme) qu'a ingurgité le groupe exposé à 1 800 mg/L. La chimie clinique a révélé une insuffisance rénale chez les témoins, mais non chez les groupes exposés à 900 ou à 1 800 mg/L. L'insuffisance rénale dans le groupe exposé à 200 et à 400 mg/L était légère. Ces résultats correspondent à une néphropathie chronique grave chez les témoins, associée à une surcharge calorique découlant d'un régime alimentaire à volonté et à l'effet protecteur du jeûne qui, chez les groupes exposés à la dose maximale, découle d'une consommation réduite d'eau potable. Conformément à ces résultats, la mortalité était moindre dans le groupe témoin apparié et inversement proportionnelle à la concentration de chloroforme chez les groupes exposés. Le poids des organes n'a pas été divulgué. Le seul effet évident relié à la dose était l'augmentation des adénomes et des adénocarcinomes des cellules des tubes rénaux, dont l'incidence combinée était significativement accrue à la dose maximale. L'incidence (combinée) de ces adénomes et adénocarcinomes était de 4/301, 1/50, 4/313, 4/148, 3/48 et 7/50 ($p < 0,01$) [$p < 0,001$ pour la tendance] chez le groupe témoin, le groupe témoin

TABLEAU 7 Constatations histopathologiques pertinentes sur les reins des rats mâles Osborne-Mendel de l'essai biologique relatif à l'eau potable de Jorgenson *et al.* (1985) [d'après Hard *et al.*, sous presse]

Groupe	Durée de l'essai (mois)	Effectif du groupe	Nbre de rats examinés[1]	Nbre effectivement évalué quant à la cytotoxicité[2]	Pourcentage du nbre souffrant effectivement de lésions[3] dues à la cytotoxicité du chloroforme	Cote moyenne de la néphropathie progressive chronique[4]	Pourcentage d'adénomes et de carcinomes rénaux signalés par Jorgenson *et al.* (1985)
Témoin non	24	330	43	24	0	3,6	1,3
exposé	18	20	19	19	0	2,7	
	12	20	20	20	0	1,8	
	6	20	20	20	0	0,9	
Témoin exposé	24	50	0				2,0
à la même eau	18	18	18	18	0	1,4	
	12	19	19	19	0	1,1	
	6	19	19	19	0	0,9	
1 800 ppm	24	50	49	46	100	0,9	14,0
	18	20	18	17	100	0,9	
	12	19	18	18	100	0,6	
	6	20	20	20	95	0,6	
900 ppm	24	50	48	48	50[5]	1,7	6,3
	18	20	19	10	58[5]	1,6	
	12	20	20	20	33[5]	1,0	
	6	20	20	20	25[5]	0,8	
400 ppm	24	150	40	40	0	2,9	2,7
	18	20	20	19	0	2,3	
200 ppm	24	330	0				1,3
	18	20	16	16	0	2,3	

[1] L'écart entre les chiffres est attribué à des lames manquantes.

[2] Exclut les rats chez qui l'autolyse, la néphropathie progressive chronique au stade ultime ou un autre processus morbide diffus a empêché l'évaluation de la cytotoxicité reliée au chloroforme.

[3] Altérations histologiques dénotant une lésion des tubes, p. ex. encombrement de noyaux, vacuolisation cytoplasmique et légère basophilie dans la partie médiane à profonde du cortex.

[4] Néphropathie progressive chronique reliée à l'âge, spontanée; scores de D.C. Wolf, U.S. EPA.

[5] Les lésions associées au chloroforme avaient, à 1 800 ppm, un score très inférieur.

apparié et les groupes exposés à 19, 38, 81 et 160 mg/kg de m.c., respectivement.[2]

Dernièrement, on a examiné de nouveau le tissu rénal prélevé à la fin de cette enquête (Jorgenson *et al.*, 1985), au microscope, dans l'espoir d'y découvrir des signes de cytotoxicité et de régénération (Hard et Wolf, 1999; Hard *et al.*, sous presse). Les résultats détaillés de cette réévaluation sont présentés au tableau 7. Ce nouvel examen a englobé une partie des groupes témoins et tous les animaux appartenant aux quatre groupes exposés et sacrifiés à 104 semaines (le nombre de tissus pour lesquels, dans chaque

[2] Ces incidences ont été vérifiées par l'U.S. EPA (1996a), qui a examiné de nouveau les données enregistrées sur chaque sujet.

groupe, il a été possible d'évaluer la cytotoxicité attribuable au chloroforme variait de 16 à 48). L'examen a aussi porté sur les reins de rats sacrifiés à des étapes intermédiaires; cependant, les lames des témoins appariés quant à la consommation d'eau et du groupe exposé à la dose minimale à deux ans n'étaient pas disponibles. Les lames des sujets sacrifiés à 104 semaines ont été « lues » de façon indépendante par chacun des trois auteurs; celles des sujets sacrifiés à des étapes intermédiaires dans les groupes exposés à certaines doses ont été évaluées à l'aveugle par l'un des auteurs.

On a observé chez tous les mâles exposés à la dose maximale (1 800 mg/L, dose à laquelle on a constaté une augmentation statistiquement significative de l'incidence des tumeurs) des lésions des cellules épithéliales des tubes proximaux attribuables à la toxicité, à toutes les étapes des examens, et chez la moitié des animaux exposés à la deuxième dose maximale (900 mg/L), à 18 ou à 24 mois. Aucun des autres groupes exposés ni des témoins ne présentait ces altérations caractéristiques. Les altérations associées au chloroforme étaient caractérisées par une légère augmentation de la basophilie, la formation de vacuoles cytoplasmiques, la « caryomégalie », l'anisocaryose, l'encombrement de noyaux et une légère hyperplasie des tubes. Les lésions cytotoxiques des tubes, les foyers occasionnels d'hyperplasie atypique des tubes et les débuts de tumeurs des tubes rénaux étaient tous situés dans le cortex moyen à profond.

Bien qu'une évaluation systématique n'ait pas été possible, en raison de la dégradation des lames et d'une autolyse fréquente, les auteurs ont confirmé que ces altérations étaient également présentes chez les mâles de la même souche, dans l'essai biologqiue du NCI au cours duquel l'exposition s'est faite par gavage à l'huile de maïs (NCI, 1976). Une constatation accessoire a été la différence frappante dans la dimension des tumeurs rénales provoquées par le chloroforme administré par gavage à l'huile de maïs (environ deux fois plus grandes) par rapport aux tumeurs découlant de l'exposition par l'eau potable, dans l'enquête de Jorgenson *et al.* (1985) [Hard *et al.*, sous presse].

Dans une étude récente, signalée pour le moment uniquement sous forme de résumé, Gollapudi *et al.* (1999) ont exposé des souris transgéniques $p53^{+/-}$ (qui réagissent des plus efficacement aux cancérogènes mutagènes) au chloroforme, par gavage à l'huile de maïs, à des doses journalières pouvant atteindre 140 mg/kg de m.c. (mâles) ou 240 mg/kg de m.c. (femelles) pendant jusqu'à 26 semaines. On a aussi intégré dans le protocole des souris de type sauvage. Bien que l'on ait observé chez les mâles la régénération des tubes rénaux et l'hyperproduction de leurs cellules épithéliales, l'incidence d'aucune tumeur n'a augmenté en fonction de l'exposition.

2.4.3.4.3 Nez

Dans une étude des effets chroniques (Yamamoto, 1996), on a exposé des rats F344 à 0, 10, 30 ou 90 ppm (0, 49, 147 ou 441 mg/m^3) et des souris BDF1 à 0, 5, 30 ou 90 ppm (0, 25, 147 ou 441 mg/m^3), pendant 104 semaines. On a signalé le déclenchement de l'ossification à 10 ppm (49 mg/m^3) chez les rats, et à 5 ppm (25 mg/m^3) chez les souris. Parmi les autres phénomènes observés, mentionnons l'ossification des cornets nasaux (rats) ou de la cloison nasale (souris), la nécrose et la métaplasie respiratoire de l'épithélium olfactif ainsi que l'hyperplasie des cellules caliciformes de l'épithélium de l'appareil respiratoire des deux sexes, chez les rats et les souris, bien qu'il n'ait pas été précisé à quelles concentrations ces effets ont été observés.

En dépit de la toxicité patente et de l'hyperproduction de cellules dans ces tissus épithéliaux du nez, on n'y a observé aucune tumeur, dans aucune des études de la toxicité chronique, y compris dans l'étude de l'exposition par inhalation, dans laquelle les tissus nasaux semblent avoir été évalués avec beaucoup de soin (Yamamoto, 1996).

2.4.3.5 Génotoxicité

Des évaluations récentes, par le Groupe de travail du PISSC *(OMS, 1994) et un Groupe d'experts* de l'ILSI (ILSI, 1997), ont conclu que la masse de la preuve de la génotoxicité du chloroforme est négative.

Les conclusions du Groupe de travail du PISSC ont été les suivantes (OMS, 1994) :

> La preuve montre que le chloroforme ne peut pratiquement pas provoquer de mutations géniques, de dommages aux chromosomes et la réparation de l'ADN. On possède toutefois des preuves d'une faible combinaison à l'ADN. Le chloroforme ne semble pas pouvoir provoquer, *in vivo*, de synthèses non programmées de l'ADN. [traduction]

Quant au Groupe d'experts de l'ILSI (ILSI, 1997), il concluait :

> Pour l'évaluation des données disponibles sur la génotoxicité du chloroforme, le Groupe a adopté la démarche basée sur la valeur quantitative et globale de la preuve pour évaluer les bases de données volumineuses et hétérogènes sur la toxicologie génétique, qui ne se prêtent pas à la critique de chaque essai, publiée par l'International Commission for Protection against Environmental Mutagens and Carcinogens (ICPEMC) [Lohman *et al.*, 1992]. Le barème élaboré par le programme de l'ICPEMC relativement à la valeur de la preuve concerne la réactivité relative avec l'ADN. En théorie, le pointage positif maximal est de +100, le minimal de -100. Pour plus de 100 substances chimiques évaluées et classées selon ce barème, le maximum a été de 49,7 (triazaquone), tandis que le pointage négatif minimal a été de –27,7 (éthanol). Les résultats du chloroforme, tirés de plus de 40 études, donnent un score net négatif (-14,33) selon ce système, ce qui signifie que la preuve confirme l'absence de génotoxicité (Brusick *et al.*, 1992; Lohman *et al.*, 1992). [traduction]

Au tableau 8, on fait le survol des études relevées sur la génotoxicité du chloroforme, qui ont été examinées de façon indépendante pour la présente évaluation. Le tableau comporte une rubrique « études centrales » et une rubrique « autres ». Dans le cas des études centrales *in vitro*, le chloroforme est classé négatif dans la grande majorité des essais avec *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*. Cependant, selon un rapport, il est positif ou faiblement positif pour quatre souches de *Salmonella* (Varma *et al.*, 1988) et faiblement positif pour une souche de *Salmonella* (Pegram *et al.*, 1997). Il n'existe pas de résultats d'études centrales de la cytogénicité *in vitro* qui soient pertinents; bien que les résultats aient été mitigés dans les essais indicateurs, principalement pour ce qui concerne l'échange de chromatides sœurs, des résultats constamment négatifs ont été signalés à l'égard de la synthèse non programmée de l'ADN dans une large gamme de cellules animales et humaines. Dans les études *in vivo*, on en compte trois négatives et une équivoque sur les micronoyaux de souris. On compte aussi un essai positif sur les micronoyaux dans le rein du rat (Robbiano *et al.*, 1998), un positif sur les micronoyaux dans le foie du rat (Sasaki *et al.*, 1998), un positif pour les aberrations chromosomiques dans la moelle osseuse du rat (Fujie *et al.*, 1990) et une étude faiblement positive quant aux aberrations chromosomiques dans la moelle osseuse du hamster (Hoechst, 1987). Pour ce qui concerne les autres paramètres *in vivo* , les résultats ont constamment été négatifs, à l'exception de la faible combinaison avec l'ADN signalée par Colacci *et al.* (1991) et Pereira *et al.* (1982), des résultats mitigés concernant les anomalies du sperme et d'une étude positive signalant l'échange de chromatides sœurs dans la moelle osseuse de la souris (Morimoto et Koizumi, 1983).

Si, globalement, la preuve de la génotoxicité du chloroforme est négative, on ne peut pas exclure la possibilité d'une faible réaction positive chez les rats, d'après les observations suivantes :

1. L'un des seuls résultats positifs (bien que marginal), dans l'essai de mutation génique *in vitro* chez *Salmonella*, a été observé chez une souche TA1535 transfectée avec le gène de la glutathion-S-transférase T1-1 du rat (Pegram *et al.*, 1997).

2. Il y avait au moins de l'activité dans toutes les études *in vivo* sur les rats qui ont été relevées, comme suit :

TABLEAU 8 Survol des essais génotoxicologiques

Paramètre de mesure	Essai central	Essai de rechange	Essai indicateur	Autres
In vitro : mutation génique	négatif, 2 souches de *Salmonella* (Uehleke *et al.*, 1976, 1977) négatif, 5 souches de *Salmonella* (Simmon *et al.*, 1977) négatif, 5 souches de *Salmonella* (Gocke *et al.*, 1981) négatif, 5 souches de *Salmonella* (Trueman, 1981) négatif, 2 souches de *Salmonella* (Ichinotsubo *et al.*, 1981b) négatif, 2 souches de *Salmonella* (Venitt et Crofton-Sleigh, 1981) négatif, 3 souches de *Salmonella* (Gatehouse, 1981) négatif, 5 souches de *Salmonella* (Baker et Bonin, 1981) négatif, 3 souches de *Salmonella* (MacDonald, 1981) négatif, 3 souches de *Salmonella* (Nagao et Takahashi, 1981) négatif, 5 souches de *Salmonella* (Rowland et Severn, 1981) négatif, 3 souches de *Salmonella* (Richold et Jones, 1981)	négatif, V79 (Sturrock, 1977) négatif, V79 (Kuroda, 1986) négatif, V79 HGPRT (Hoechst, 1987) résultat équivoque, V79 (Kuroda, 1986) faiblement positif, lymphome de souris (Myhr et Caspary, 1988) positif, lymphome de souris (Mitchell *et al.*, 1988)		négatif, 1 souche de levure (Zimmermann et Scheel, 1981) négatif, 1 souche de levure (Sharp et Parry, 1981a) négatif, 1 souche de levure (Jagannath *et al.*, 1981) négatif (retransformation), 1 souche de levure (Mehta et von Borstel, 1981) négatif, 1 souche de levure (Loprieno, 1981) négatif, 1 souche *d'Aspergillus* (Gualandi, 1984) négatif, *Drosophila* (Gocke *et al.*, 1981) négatif, *Drosophila* (Vogel *et al.*, 1981) résultat équivoque, 1 souche de levure (Sharp et Parry, 1981a) résultat équivoque, 1 souche de levure (Loprieno, 1981) positif, 1 souche de levure (Callen *et al.*, 1980)

TABLEAU 8 (suite)

Paramètre de mesure	Essai central	Essai de rechange	Essai indicateur	Autres
	négatif, 5 souches de *Salmonella* (Simmon et Shepherd, 1981) négatif, 5 souches de *Salmonella* (Brooks et Dean, 1981) négatif, 5 souches de *Salmonella* (van Abbé *et al.*, 1982) négatif, 2 souches de *Salmonella* (essai à la vapeur) [van Abbé *et al.*, 1982] négatif, 1 souche de *Salmonella* (Skopek *et al.*, 1981) négatif, 1 souche de *Salmonella* (LeCurieux *et al.*, 1995) négatif, 1 souche d'*E. coli* (Gatehouse, 1981) négatif, 1 souche d'*E. coli* (Matsushima *et al.*, 1981) négatif, 2 souches d'*E. coli* (Kirkland *et al.*, 1981) négatif, 2 souches d'*E. coli* (Venitt et Crofton-Sleigh, 1981) négatif, 1 souche d'*E. coli* (Greim *et al.*, 1977) résultat équivoque, 1 souche de *Photobacterium* (Wecher et Scher, 1982)			

TABLEAU 8 (suite)

Paramètre de mesure	Essai central	Essai de rechange	Essai indicateur	Autres
	résultat équivoque ou négatif, 2 souches de *Salmonella* (Hubbard *et al.*, 1981) résultat équivoque ou négatif, 4 souches de *Salmonella* (Garner *et al.*, 1981) positif ou faiblement positif, 4 souches de *Salmonella* (Varma *et al.*, 1988) faiblement positif, 1 souche de *Salmonella* (Pegram *et al.*, 1997)			
In vitro : cytogénétique			négatif, ECS, OHC (White *et al.*, 1979) négatif, ECS, OHC (Perry et Thomson, 1981) négatif, transformation cellulaire, rein de hamster (Daniel et Dehnel, 1981) négatif, transformation cellulaire, rein de hamster (Styles, 1979, 1981) négatif, synthèse non programmée de l'ADN, hépatocyte de rat (Althaus *et al.*, 1982) négatif, synthèse non programmée de l'ADN, hépatocyte de souris (Larson *et al.*, 1994d)	négatif (aneuploïdie), 1 souche de levure (Parry et Sharp, 1981) négatif (enjambement à la mitose), 2 souches de levures (Kassinova *et al.*, 1981) négatif, triton (LeCurieux *et al.*, 1995) positif, *Allium* (Cortés *et al.*, 1985) positif (délétions), 1 souche de levure (Brennan et Schiestl, 1998) résultat équivoque (aneuploïdie), 1 souche de levure (Parry et Sharp, 1981)

TABLEAU 8 (suite)

Paramètre de mesure	Essai central	Essai de rechange	Essai indicateur	Autres
			négatif, réparation de la synthèse non programmée de l'ADN, hépatocyte humain (Butterworth *et al.*, 1989) négatif, ECS, lymphocyte humain (Kirkland *et al.*, 1981) négatif, synthèse non programmée de l'ADN, lymphocyte humain (Perocco *et al.*, 1983) négatif, synthèse non programmée de l'ADN, lymphocyte humain (Perocco et Prodi, 1981) négatif, synthèse non programmée de l'ADN, HeLa humain (Martin et McDermid, 1981) faiblement positif, ECS, érythroblaste de rat (Fujie *et al.*, 1993) positif, ECS, lymphocyte humain (Morimoto et Koizumi, 1983) positif, ECS, OHC (Athanasiou et Kyrtopoulos, 1981) positif, transformation adénovirale, embryon de hamster (Hatch *et al.*, 1983) faiblement positif, transformation cellulaire, rein de hamster (Daniel et Dehnel, 1981)	

TABLEAU 8 (suite)

Paramètre de mesure	Essai central	Essai de rechange	Essai indicateur	Autres
In vivo : génotoxicité			négatif, 1 souche d'*E. coli* (LeCurieux *et al.*, 1995)	négatif, altération de l'ADN, 5 souches d'*E. coli* (Tweats, 1981)
			négatif, rupture de chromosome, lymphocytes humains (Kirkland *et al.*, 1981)	négatif, altération de l'ADN, 5 souches d'*E. coli* (Green, 1981)
			négatif, adduit d'ADN et d'ARN, foie de souris (Diaz-Gomez et Castro, 1980)	négatif, altération de l'ADN, 2 souches d'*E. coli* (Rosenkranz *et al.*, 1981)
			résultat équivoque, ruptures double brin, hépatocytes de souris (Ammann et Kedderis, 1997)	négatif, altération de l'ADN, 6 souches d'*E. coli* (Ichinotsubo *et al.*, 1981a)
			résultat équivoque, ruptures monobrin, hépatocytes de souris (Enright, 1995)	négatif, induction d'un prophage chez *E. coli* (Thomson, 1981)
			résultat équivoque, ruptures double brin, hépatocytes de rat (Ammann et Kedderis, 1997)	négatif, altération de l'ADN, *Bacillus* (Kada, 1981)
			positif, combinaison, ADN de thymus de veau (DiRenzo *et al.*, 1982)	négatif, réparation de l'ADN, 2 souches de levures (Kassinova *et al.*, 1981)
			faiblement positif, combinaison, ADN de thymus de veau (Colacci *et al.*, 1991)	faiblement positif, altération de l'ADN, 2 souches d'*E. Coli* Rosenkranz *et al.*, 1981)
				résultat équivoque, réparation de l'ADN, 5 souches de levures (Sharp et Parry, 1981b)
				résultat équivoque, ECS, Allium (Cortés *et al.*, 1985)
				positif, altération de l'ADN, 6 souches d'*E. coli* (Ichinotsubo *et al.*, 1981a)

TABLEAU 8 (suite)

Paramètre de mesure	Essai central	Essai de rechange	Essai indicateur	Autres
In vivo : mutation génique		négatif, souris transgénique lacI (Butterworth *et al.*, 1998)		
In vivo : cytogénétique	négatif, micronoyaux, souris, érythrocytes polychromatiques (EPC) dans la moelle osseuse (Tsuchimoto et Matter, 1981) négatif, micronoyaux, souris, EPC (Gocke *et al.*, 1981) négatif, micronoyaux, souris, EPC (Salamone *et al.*, 1981) résultat équivoque, micronoyaux, souris, EPC (Agustin et Lim Sylianco, 1978) positif, micronoyaux, rein de rat (Robbiano *et al.*, 1998) positif, micronoyaux, foie de rat (Sasaki *et al.*, 1998) positif, aberration chromosomique, moelle osseuse de rat (Fujie *et al.*, 1990) faiblement positif, aberration chromosomique, moelle osseuse de hamster (Hoechst, 1987)	négatif, anomalies du sperme, souris (Topham, 1980, 1981) positif, anomalies du sperme, souris (Land *et al.*, 1981) positif, ECS, moelle osseuse de souris (Morimoto et Koizumi, 1983)		
In vivo : génotoxicité	négatif, synthèse non programmée de l'ADN, hépatocytes de rat (Mirsalis *et al.*, 1982) négatif, synthèse non programmée de l'ADN, hépatocytes de souris (Larson *et al.*, 1994d)		négatif, méthylation de l'ADN, fois de souris (Pereira *et al.*, 1998) négatif, ruptures des brins d'ADN, rein de rat (Potter *et al.*, 1996)	

TABLEAU 8 (suite)

Paramètre de mesure	Essai central	Essai de rechange	Essai indicateur	Autres
	résultat équivoque, aneuploïdie, moelle osseuse de souris (Sharma et Anand, 1984)		négatif, combinaison à l'ADN, foie de souris (Pereira *et al.*, 1982) négatif, adduits de l'ADN, foie de souris (Diaz-Gomez et Castro, 1980) négatif, réparation de l'ADN, foie de souris (Reitz *et al.*, 1982) négatif, altération de l'ADN, foie et rein de rat (Petzold et Swenberg, 1978) résultat équivoque, méthylation « bimodale » de l'ADN, foie de souris (Pereira *et al.*, 1998) faiblement positif, combinaison à l'ADN, foie et rein de rat (Pereira *et al.*, 1982) faiblement positif, combinaison à l'ADN, foie et rein de rat et de souris (Colacci *et al.*, 1991)	

- multiplication par 3,3 de l'apparition de micronoyaux dans les cellules rénales du rat (4,42 contre 1,33 à 4 mmole/kg) [Robbiano *et al.*, 1998];
- multiplication par 8,75 et par 6 des ruptures chromosomiques dans la moelle osseuse du rat, après administration intrapéritonéale et orale, respectivement (Fujie *et al.*, 1990);
- faible multiplication (par 3) de l'apparition de micronoyaux dans le foie de rats ayant subi une hépatectomie partielle, à 400 mg/kg de m.c. (Sasaki *et al.*, 1998).

Si chacun de ces résultats a été obtenu au moyen d'essais non normalisés et s'il peut être considéré comme discutable en soi, l'interprétation de l'ensemble fait douter des conclusions concernant la prépondérance de la preuve à l'égard de la génotoxicité du chloroforme; il est donc souhaitable de poursuivre les recherches sur la nature du déclenchement de ces effets (c'est-à-dire s'ils sont directs ou secondaires).

On possède peu de données sur la génotoxicité des métabolites du chloroforme. Par exemple, on n'a pas retrouvé d'études sur le potentiel génotoxique du phosgène, le métabolite

très réactif aux propriétés oxydantes (ILSI, 1997). On possède des données sur l'évaluation de la génotoxicité des métabolites réducteurs. Comme il a été mentionné ci-dessus, dans une étude dans laquelle on a introduit dans *Salmonella* des copies du gène de la glutathion-transférase du rat, si le bromodichlorométhane a produit des conjugués mutagènes, les effets du chloroforme ont seulement été marginaux (aux concentrations supérieures à 10 000 ppm, ils ont moins que doublé) [Pegram *et al.*, 1997]. Un autre des dérivés chlorés du méthane, le tétrachlorure de carbone, apporte des preuves supplémentaires à l'appui de la faible probabilité d'une interaction directe des métabolites réducteurs du chloroforme avec l'ADN. Si la métabolisation du tétrachlorure de carbone le transforme presque exclusivement par des réactions réductrices en radicaux libres, capables d'une toxicité grave pour le foie, la prépondérance des données indique qu'il n'est pas mutagène (Morita *et al.*, 1997).

2.4.3.6 Toxicité pour la fonction de reproduction et le développement

On a relevé des essais sur la toxicité, pour la fonction de reproduction et le développement, de l'exposition de souris, de rats et de lapins par voie orale. Pour aucun essai on n'a signalé d'effets tératogènes, tandis que des effets sur la reproduction n'ont été observés qu'à des doses toxiques pour les mères. Dans un protocole de reproduction ininterrompue de souris CD-1, aucun effet n'a été signalé sur la fertilité ou la reproduction dans la génération F1 à laquelle on avait journellement administré, par gavage (à l'huile de maïs), 41 mg/kg de m.c.; à cette dose (CMENO), les cellules hépatiques des femelles ont dégénéré (EHRT, 1988). On a signalé une diminution du poids des fœtus, mais sans effet tératogène, chez des rats Sprague-Dawley à qui on a administré en tubage, journellement, aux jours 6 à 15 de la gestation (dans l'huile de maïs), 126 mg/kg de m.c. (CMEO pour les mères : 50 mg/kg) [Thompson *et al.*, 1974]. Dans un protocole semblable, employant des doses plus fortes, Ruddick *et al.* (1983) ont signalé une diminution du poids des fœtus de rats Sprague-Dawley, à la dose journalière de 400 mg/kg de m.c. (CMENO pour les mères : 100 mg/kg). Aucune altération pour la fonction de reproduction ou le développement reliée à la dose n'a été observée chez des lapins auxquels on avait administré, en tubage dans l'estomac, du chloroforme (dans l'huile de maïs) aux jours 6 à 18 de la gestation (CMEO journalière pour les mères : 50 mg/kg) [Thompson *et al.*, 1974].

Les résultats de quelques essais biologiques d'exposition par inhalation ont été constants. Chez des rats Sprague-Dawley exposés à 0, 30, 100 ou 300 ppm (0, 147, 490 ou 1 470 mg/m^3), il y a eu baisse notable de la masse corporelle à la concentration minimale (CMEO pour les mères) [Schwetz *et al.*, 1974]. Ayant exposé des rats Wistar à des doses identiques, Hoechst (1988) a signalé une baisse de la consommation d'aliments et du gain pondéral à 30 ppm (147 mg/m^3) [CMENO pour les mères]. Dans les deux études, à 30 ppm (147 mg/m^3), la longueur tête-coccyx a été notablement réduite, mais non en proportion de la dose dans la première étude. Si des effets négatifs ont été signalés par Schwetz *et al.* (1974) pour le squelette et les viscères, ils n'étaient pas reliés à la dose; Hoechst (1988) n'a pas signalé d'effets tératogènes. Hoechst (1990, 1993) a répété l'essai biologique à des concentrations plus faibles et a signalé que le poids des mères était réduit à 10 ppm (49 mg/m^3) [CMENO pour les mères], bien qu'aucun effet n'ait été signalé à cette concentration sur la fonction de reproduction ou les paramètres du développement.

2.4.3.7 Toxicocinétique et mode d'action

On dispose d'une masse considérable d'informations sur le mode éventuel de déclenchement des tumeurs par le chloroforme : études du métabolisme et vaste corpus d'enquêtes sur l'hyperproduction de cellules des organes cibles après exposition à des régimes semblables à ceux qu'on a utilisés dans les essais biologiques sur les effets cancérogènes, où l'on a observé une incidence accrue des tumeurs. Ces données visaient à étudier principalement le mode hypothétique d'action pour le déclenchement des tumeurs chez les rongeurs, en vertu duquel

les étapes prodromiques nécessaires sont la métabolisation du chloroforme par la population de cellules cibles, le déclenchement d'une cytotoxicité durable par les métabolites oxydants, puis la prolifération (hyperproduction) régénérative des cellules.

2.4.3.7.1 Cinétique, métabolisme et relation avec les lésions tissulaires

On a identifié les voies oxydatives et réductrices du métabolisme du chloroforme, bien que les données *in vivo* soient peu nombreuses. Les voies oxydatives donnent lieu à des métabolites réactifs, y compris, peut-être exclusivement, le phosgène (Pohl *et al.*, 1977; Pohl et Krishna, 1978) [déterminé *in vitro* avec induction par le phénobarbital], tandis que la voie réductrice produit le radical libre dichlorométhylcarbène (Wolf *et al.*, 1977; Tomasi *et al.*, 1985; Testai et Vittozzi, 1986) [déterminé *in vitro* et *in vivo*, avec et sans induction par le phénobarbital]. Le métabolisme du chloroforme passe par une étape d'activation qui dépend du cytochrome P450, que les réactions soient d'oxydatives ou réductrices. L'équilibre entre les voies oxydatives et réductrices dépend de l'espèce, du tissu, de la dose et de la tension d'oxygène.

Le phosgène résulte de la déchloration oxydative du chloroforme en trichlorométhanol, dont la déshydrochloration est spontanée (Mansuy *et al.*, 1977; Pohl *et al.*, 1977).

Électrophile, le phosgène forme une liaison covalente avec les constituants nucléophiles des protéines tissulaires (Pohl *et al.*, 1980). Il réagit aussi avec d'autres nucléophiles cellulaires (Uehleke et Werner, 1975) et se lie, dans une certaine mesure, aux groupements polaires de tête des phospholipides (Vittozzi *et al.*, 1991). Le phosgène peut aussi réagir avec l'eau, pour libérer du dioxyde de carbone et de l'acide chlorhydrique (Fry *et al.*, 1972; D.M. Brown *et al.*, 1974). L'interaction du phosgène avec le glutathion entraîne la formation de S-chlorocarbonyl-glutathion, lequel peut soit réagir avec du glutathion supplémentaire pour former du dithiocarbonate de diglutathionyle (Pohl *et al.*, 1981) ou du disulfure de glutathion et du monoxyde de carbone (Ahmed *et al.*, 1977; Anders *et al.*, 1978). L'incubation de microsomes rénaux de souris avec le glutathion accroît la synthèse de ces métabolites du chloroforme et elle diminue la liaison irréversible avec les protéines et la métabolisation ultérieure en dioxyde de carbone (Smith et Hook, 1984). Le glutathion réduit peut, lorsque la concentration de chloroforme n'est pas excessive, éliminer presque tous les métabolites du chloroforme produits au cours des incubations des microsomes hépatiques de souris (Vittozzi *et al.*, 1991).

Le dioxyde de carbone est le principal métabolite du chloroforme produit par voie d'oxydation *in vivo*.

L'importance relative des voies mineures de la métabolisation du phosgène dépend de la disponibilité du glutathion, d'autres thiols et d'autres composés nucléophiles tels que l'histidine et la cystéine.

La déshydrochloration du trichlorométhanol produit une mole d'acide chlorhydrique tandis que l'hydrolyse du phosgène en produit deux autres : la conversion du chloroforme en dioxyde de carbone donne donc 3 moles d'acide chlorhydrique. Les deux produits de l'activation oxydative (phosgène et acide chlorhydrique) peuvent endommager les tissus. Le phosgène, comme on l'a fait observer précédemment, peut se lier de façon covalente aux composés nucléophiles des cellules. L'acidification locale consécutive à la production d'acide chlorhydrique peut aussi être cytotoxique.

Les données disponibles montrent que la toxicité du chloroforme est attribuable à ses métabolites. Dans le foie, par exemple, l'incidence et la gravité de la toxicité sont reliées au degré de liaison covalente des métabolites du chloroforme aux macromolécules tissulaires, et on pense que le phosgène est entièrement « responsable » de la liaison irréversible des métabolites du chloroforme aux constituants du foie (Pohl *et al.*, 1980).

L'étendue de la nécrose hépatique provoquée par le chloroforme est également corrélée à celle de la liaison covalente aux protéines, chez les rats mâles et femelles et chez les souris mâles (Ilett *et al.*, 1973; B.R. Brown *et al.*, 1974). Cette liaison covalente est prédominante dans les zones nécrosées (Ilett *et al.*, 1973; Tyson *et al.*, 1983), et l'association de la métabolisation et de la toxicité est en outre étayée par l'emplacement de la liaison dans les lésions nécrotiques (Ilett *et al.*, 1973). Les résultats des études *in vitro* s'accordent à montrer que la liaison irréversible aux macromolécules des microsomes du foie des rats et de l'espèce humaine exige une métabolisation préalable (Cresteil *et al.*, 1979).

La liaison covalente accrue des métabolites du chloroforme dans le foie survient aussi à l'épuisement du glutathion, dont l'administration ou celle d'un précurseur accorde un certain degré de protection (Stevens et Anders, 1981). Comme la liaison covalente d'un métabolite du chloroforme avec le glutathion précède la cytotoxocité hépatique provoquée par le chloroforme ou devient maximale avant cette cytotoxicité, l'épuisement du glutathion peut contribuer à la cytotoxicité observée, comme il contribue à la liaison covalente (Stevens et Anders, 1981).

Chez les souris, la liaison covalente du chloroforme aux protéines et aux microsomes rénaux est corrélée au degré de nécrose des tubes rénaux (Ilett *et al.*, 1973; Smith et Hook, 1983, 1984). Les différences de sensibilité des souris à la néphrotoxicité, reliées à la souche et au sexe, sont aussi corrélées à la capacité du rein de métaboliser le chloroforme (Taylor *et al.*, 1974; Clemens *et al.*, 1979; Pohl *et al.*, 1984; Smith *et al.*, 1984; Mohla *et al.*, 1988; Henderson *et al.*, 1989; Hong *et al.*, 1989). Cependant, dans une étude sur des rats F344, on a conclu que la bioactivation intrarénale du chloroforme par le cytochrome P450 ne semblait pas jouer un rôle important dans la néphrotoxicité (Smith *et al.*, 1985).

La toxicité du chloroforme a donc traditionnellement été attribuée surtout au phosgène, le métabolite électrophile. Cependant, Vittozzi et ses collaborateurs (Testai *et al.*, 1990; Vittozzi *et al.*, 1991) ont avancé que l'activation réductrice des alcanes halogénés dans les tissus physiologiquement hypoxiques mériterait une étude approfondie. Ces tissus hypoxiques comprennent la région centrolobulaire du foie, où l'hépatotoxicité des alcanes halogénés est en grande partie localisée. Dans le foie, les pressions physiologiques partielles de l'oxygène varient de 0,13 à 8 kPa (1 à 60 mm_{Hg}), la moyenne se situant autour de 2,7 kPa (20 mm_{Hg}), les valeurs minimales étant situées dans la région centrolobulaire (de Groot et Noll, 1989). Bien que le radical dichlorométhylcarbène puisse expliquer de nombreuses propriétés réactives du chloroforme, beaucoup de preuves circonstancielles militent contre l'importance de la voie hypoxique de la métabolisation du chloroforme dans des conditions normales. La voie hypoxique n'est observable que chez les animaux induits par le phénobarbital (ou la naphtoflavone) ou dans le prélèvement de leurs tissus; les microsomes d'animaux non induits présentent une activité réductrice négligeable (Testai et Vittozzi, 1986). Le chloroforme est moins efficace que les autres alcanes halogénés comme source de radicaux libres ou pour la combinaison aux enzymes P450, même dans les conditions expérimentales les plus favorables (de Groot et Noll, 1989). Il existe aussi des écarts importants entre les espèces dans la capacité des microsomes hépatiques de catalyser l'activation réductrice du chloroforme, les microsomes obtenus de rats et d'humains étant les moins actifs à cet égard (Butler, 1961; Vittozzi *et al.*, 1991), et les préparations de microsomes de souris ne l'étant que peu (Butler, 1961).

Dernièrement, des preuves expérimentales directes ont relié le métabolisme oxydatif à la toxicité tissulaire. Les intermédiaires réactifs produits par les voies oxydatives et réductrices du métabolisme du chloroforme se lient de façon différente aux phospholipides. Les produits oxydants se lient aux têtes polaires de la molécule des phospholipides, tandis que les métabolites réducteurs se lient aux queues des acides gras (De Biasi *et al.*, 1992). Cette propriété a servi, expérimentalement *in vitro*, à distinguer les

liaisons covalentes résultant de l'oxydation du chloroforme de celles qui résultent de sa réduction. Ade *et al.* (1994) ont étudié la quantité de chloroforme qui se lie aux protéines ainsi qu'aux groupements polaires de tête et aux parties constituées d'acides gras des phospholipides de microsomes préparées à partir de reins de souris DBA/2J non induites. La liaison avec les protéines et les lipides a été corrélée avec la situation hormonale (mâles, femelles et femelles traitées à la testostérone) uniquement en conditions aérobies, ce qui montre que le métabolisme oxydatif participe à la toxicité rénale du chloroforme propre à un sexe donné. En combinant les données d'études antérieures (Testai *et al.*, 1990; De Biasi *et al.*, 1992) et d'études en cours, Ade *et al.* (1994) ont aussi démontré une corrélation linéaire directe entre les adduits des têtes polaires des phospholipides et les adduits protéiniques des préparations microsomiales de foies de souris B6C3F1 et de reins de souris DBA/2J, même dans des conditions expérimentales différentes. Sur la totalité des liaisons aux phospholipides microsomiaux à 20 % de tension partielle d'oxygène, moins de 25 % étaient situées sur les queues des acides gras (et, pense-t-on, découlaient de processus réducteurs). Le fait d'ajouter à un milieu d'incubation 3 mM de glutathion, en présence de l'atmosphère de la pièce, a complètement supprimé la liaison aux lipides microsomiaux du foie (Testai *et al.*, 1990, 1992), mais une petite quantité de liaisons résiduelles aux lipides microsomiaux du rein a persisté dans ces conditions (Ade *et al.*, 1994).

Ce n'est que dernièrement que l'on a obtenu une preuve convaincante du rôle du métabolisme oxydatif dans la toxicité du chloroforme, chez les souris mâles B6C3F1, les souris sauvages de type Sv/129 et les souris *null* Sv/129 CYP2E1 exposées par inhalation 6 heures par jour pendant 4 jours. Les souris B6C3F1 et Sv/129 de type sauvage exposées seulement au chloroforme ont présenté une nécrose hépatique et rénale étendue, accompagnée d'une prolifération régénérative importante des cellules et d'une toxicité minime dans les cornets nasaux, avec prolifération en foyer dans le périoste (Constan *et al.*, 1999). On n'a pas observé ces effets chez les souris préalablement traitées avec un inhibiteur du P450 (1-aminobenzotriazole). On n'a observé aucun effet nocif chez les souris Sv/129 CYP2E1 *null*.

Ces observations appuient fortement la conclusion selon laquelle, dans des conditions normales, la métabolisation réductrice du chloroforme dans le foie et les reins est mineure, tandis que la déchloration réductrice n'est pas une voie quantitativement importante dans la bioactivation du chloroforme dans l'organisme humain. Cependant, comme les métabolites du chloroforme produits dans des conditions réductrices sont mal éliminés par le glutathion, ils peuvent avoir contribué à la peroxydation marquée des lipides que l'on a observée à de fortes concentrations du substrat et à de faibles tensions d'oxygène au cours d'études expérimentales *in vitro* (Testai *et al.*, 1990, 1992; Ade *et al.*, 1994).

La principale enzyme, si ce n'est la seule, à catalyser la métabolisation du chloroforme peu concentré est le cytochrome P4502E1 (CYP2E1) [Brady *et al.*, 1989; Guengerich *et al.*, 1991]. Cette enzyme, induite par l'éthanol, le *n*-hexane, les cétones secondaires, l'isopropanol et l'imidazole, intervient dans la métabolisation d'une grande variété de composés à faible poids moléculaire, en sus des alcanes halogénés. La participation prédominante de CYP2E1 est confirmée par des études employant des inducteurs chimiques de cette isozyme, qui mène à une augmentation marquée de la métabolisation du chloroforme dans les microsomes de rats traités (Brady *et al.*, 1989). Par contraste, le traitement au phénobarbital, qui réduit la quantité de CYP2E1 (Nakajima *et al.*, 1995a, b), inhibe le métabolisme du chloroforme (Brady *et al.*, 1989). En outre, Brady et ses collaborateurs ont démontré l'inhibition compétitive du substrat par les anticorps de CYP2E1 dans les microsomes du foie de rats, ce qui montre que le CYP2E1 cause au moins 80 % de la métabolisation microsomiale du chloroforme aux faibles doses.

Dans les études antérieures, examinées dans Pohl (1979), il a été montré que les inducteurs de la famille du CYP2B pouvaient aussi

TABLEAU 9 Valeurs des paramètres physiologiques et métaboliques utilisés pour la simulation du modèle physiologique

	Rat[1]	Rat[2]	Chien	Humain
Masse (kg)				
de l'animal ou masse corporelle	0,40	0,40	15,0	70,0
% de la masse totale				
Tissu adipeux	0,063	0,124	0,145	0,2142
Rein	0,0071	0,0073	0,0055	0,0044
Foie	0,0253	0,0366	0,0329	0,0257
Perfusion rapide	0,0439	0,0621	0,0836	0,0709
Perfusion lente	0,77	0,594	0,548	0,4368
Parties d'organe (kg)				
Région périporte du foie (fraction de la masse du foie)	0,58	0,58	0,58	0,58
Région centrolobulaire du foie (fraction de la masse du foie)	0,42	0,42	0,42	0,42
Cortex rénal (fraction de la masse du rein)	0,76	0,76	0,73	0,70
Région non corticale du rein (fraction de la masse du rein)	0,24	0,24	0,27	0,30
Débits (L/h)				
Ventilation alvéolaire [L/(h · kg de m.c.)]	15,0	24,2	28,5	24,0
Débit cardiaque [L/(h · kg de m.c.)]	15,0	14,4	30,9	16,5
% du débit cardiaque				
Tissu adipeux	0,05	0,07	0,07	0,052
Rein	0,25	0,141	0,173	0,175
Foie	0,25	0,183	0,297	0,227
Perfusion lente	0,19	0,336	0,277	0,249
Coefficients de partage				
Sang/air	20,8	20,8	20,8	7,43
Tissu adipeux/air	203,0	203,0	203,0	280,0
Rein/air	11,0	11,0	11,0	11,0
Foie/air	21,1	21,1	17,0	17,0
Perfusion rapide/air	21,1	21,1	21,0	17,0
Perfusion lente/air	13,9	13,9	13,9	12,0
Constantes métaboliques				
$V_{max}C$ du foie [mg/(h · kg de m.c.)]	6,44	6,44	11,025	15,7
K_m du foie (mg/L)	0,543	0,543	0,4955	0,448
$V_{max}C$ du rein [(h · kg de m.c.)]	0,355 (0,094)[3]	0,067	0,078	0,089
K_m du rein (mg/L)	0,543	0,543	0,4955	0,448
Constantes de vitesse d'absorption pour l'eau (h^{-1})				
kSL (de l'estomac)	2,5	2,5	na	5,0
kIL (de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal)	0,5	0,5	na	0,0
kSI (de l'estomac à la part. sup. du tractus gastro-intestinal)	3,5	3,5	na	0,0
Constantes de vitesse d'absorption pour le gavage à l'huile (h^{-1})				
kSL	1,5	1,5	1,5	na
kIL	0,5	0,5	0,5	na
kSI	1,8	1,8	1,8	na

[1] D'après ILSI (1997).

[2] Actualisé grâce à des renseignements plus récents fournis par Brown *et al.* (1997).

[3] Estimé à l'aide de l'équation fournie par Corley *et al.* (1990).

intensifier la conversion du chloroforme en dioxyde de carbone. Comme on pense que le métabolisme donne lieu, par la voie menant à la production de dioxyde de carbone, à une liaison covalente aux constituants tissulaires, ces études ont montré que la voie axée sur le CYP2B peut aussi produire des intermédiaires réactifs. Nakajima *et al.* (1991, 1995a, b) ont laissé entendre que le CYP2E1 est une enzyme à K_m inférieur à qui est entièrement attribuable la métabolisation du chloroforme peu concentré, tandis que le CYP2B1/2 est une isozyme à K_m élevé, dont l'activité ne peut être démontrée qu'à de fortes concentrations de chloroforme. Les études effectuées avec des systèmes purifiés d'enzymes reconstituées montrent aussi que le CYP2E1 est actif et le CYP2B1 est inactif dans la métabolisation du chloroforme à faibles concentrations de substrat (Brady *et al.*, 1989). Malgré l'absence d'optimisation pour démontrer la comparaison entre les déterminations *in vitro* et *in vivo*, Mohla *et al.* (1988) ont estimé que les valeurs de K_m des deux isozymes isolées des reins de souris BALB/c étaient de 0,6 ± 0,2 mM (CYP2E1) et de 20,2 ± 6,8 mM (CYP2B1). Les résultats d'études récentes avec des souris *null* Sv/129 CYP2E1 (Constan *et al.*, 1999) montrent, toutefois, que le rôle du CYP2B est minime, même à fortes doses.

La répartition régionale des lésions dans le foie de rats et de souris est également bien corrélée avec la répartition hépatique du CYP2E1 et du glutathion. Les concentrations maximales de CYP2E1, dans le foie de rats et d'humains, induits et non induits, se trouvent dans la région centrolobulaire (Ingelman-Sundberg *et al.*, 1988; Tsutsumi *et al.*, 1989; Johansson *et al.*, 1990; Dicker *et al.*, 1991). Or, les concentrations du glutathion, agent éliminant le phosgène, dans la région centrolobulaire, ne sont que la moitié de celles de la région périporte (Smith *et al.*, 1979).

Chez des rats à qui on avait administré du chloroforme marqué au ^{14}C pour déterminer par autoradiographie les tissus possédant une capacité de métabolisation du chloroforme, on a étudié la production de dioxyde de carbone et la fixation du ^{14}C sur les macromolécules *in vitro* (Löfberg et Tjälve, 1986).

Il y avait corrélation entre la capacité des tissus de métaboliser le chloroforme *in vivo* et *in vitro* ainsi qu'entre les emplacements où s'accumulaient les métabolites *in vivo* et *in vitro*. Comme le carbone marqué s'accumulait dans des matières insolubles dans l'acide trichloracétique, on a posé qu'il représentait un métabolite à liaison covalente. Les tissus possédant la capacité de métaboliser le chloroforme étaient notamment le foie, le cortex du rein, les muqueuses de la trachée, des bronches, des voies olfactives et respiratoires du nez; les muqueuses de l'œsophage, du larynx, de la langue, des gencives, des joues, du rhino-pharynx, du pharynx et du voile du palais. Le tissu le plus actif était le foie, puis le nez et le rein. Les valeurs observées dans le foie, le rein et le nez (en désintégrations par minute et par milligramme de tissu humides) sont présentées ci-dessous :

	^{14}C lié aux tissus	**$^{14}CO_2$**
Foie	48,0	143,5
Muqueuse olfactive nasale	22,3	51,0
Muqueuse respiratoire nasale	17,5	45,2
Cortex du rein	10,5	38,8

2.4.3.7.2 Modèles pharmacocinétiques

Corley *et al.* (1990) ont construit le premier modèle complet pour le chloroforme. Le foie et le rein, décrits individuellement, étaient les sites de la métabolisation du chloroforme. La vitesse maximale de métabolisation dans le rein était proportionnelle à la vitesse maximale de métabolisation dans le foie en fonction des volumes relatifs de tissus et d'une constante de proportionnalité. Pour ajuster les données sur l'absorption gazeuse, on a ajouté des termes pour traduire la perte et la synthèse à nouveau de l'enzyme de la métabolisation. Reitz *et al.* (1990) ont modifié le modèle de Corley pour y inclure la description d'un paramètre pharmacodynamique, l'apparition de la cytotoxicité dans le foie. On a pris en considération deux mesures de substitution de la dose : la liaison macromoléculaire journalière moyenne et la cytotoxicité. On a

finalement retenu cette dernière, estimée plus fidèle à la cancérogénicité. Gearhart *et al.* (1993) ont modifié les coefficients de partage entre le tissu et le sang et la métabolisation en fonction de la température de l'organisme, et ils ont pu ajuster les données sur l'absorption gazeuse sans devoir décrire les pertes d'enzymes et leur synthèse à nouveau. Borghoff et ses collaborateurs (Dix *et al.*, 1994; Dix et Borghoff, 1995) ont intégré l'absorption stomacale de même qu'intestinale et ils ont aussi tenu compte du temps de vidange de l'estomac. En 1996, Lilly a construit un modèle pour le bromodichlorométhane, qui présentait une subdivision des compartiments du foie et des reins en régions de forte et de faible activité métabolique. La combinaison de cette approche avec le modèle d'absorption à deux compartiments de Borghoff et de ses collègues a donné lieu au plus récent modèle animal de pharmacocinétique du chloroforme (ILSI, 1997).

Pour la présente évaluation, on a révisé et élargi à l'espèce humaine, puis modifié pour l'adapter à l'exposition à plusieurs milieux, le modèle animal hybride du Groupe d'experts de l'ILSI (ILSI, 1997) [ICF Kaiser, 1999].

Pour la présente évaluation, on a mis au point plusieurs variantes du modèle de l'ILSI (1997) chez les rats[3]. Dans toutes les variantes, on a révisé la vitesse maximale dans les compartiments rénaux ($V_{max}KC$) adoptée dans le modèle de l'ILSI (1997), d'après l'équation et les valeurs convenables signalées par Corley *et al.* (1990). La valeur résultante était de 0,094 [la constante de proportionnalité $A = (V/S_{rein})/(V/S_{foie})$. $V_{max}KC = (A \times VKC \times V_{max}LC)/VLC = 0,094$].

Dans une variante, on a actualisé les paramètres physiologiques et anatomiques du modèle de l'ILSI d'après les données plus récentes signalées par Brown *et al.* (1997). En outre, le modèle de l'ILSI considérait que les rats consommaient l'eau selon un cycle de 12 heures de consommation et de 12 heures de non-consommation, tandis qu'une variante, élaborée pour la présente évaluation, a pris en considération la répartition réelle de la consommation d'eau chez les rats mâles sur une période de 24 h (Yuan, 1993; ICF Kaiser, 1999). Les paramètres physiologiques et métaboliques des diverses variantes sont présentés au tableau 9.

Pour la présente évaluation, on a aussi construit un modèle pour le chien. Les paramètres physiologiques et anatomiques proviennent de Brown *et al.* (1997), tandis que les paramètres métaboliques sont fondés sur la moyenne des paramètres du rat et de l'espèce humaine signalés par Corley *et al.* (1990). On a posé que les sous-volumes fractionnaires du foie étaient les mêmes que ceux qui avaient été signalés pour le rat par l'ILSI (1997), que l'on a estimés par évaluation quantitative de lames (colorées par une méthode immunohistochimique) du lobule du foie signalée par Tsutsumi *et al.* (1989) ainsi que par Buhler *et al.* (1992).

Pour le modèle humain, on a aussi tiré de Brown *et al.* (1997) les paramètres physiologiques et anatomiques, à l'exception du débit ventilatoire et du débit cardiaque, qui étaient reliés à un hypothétique débit de respiration de 23 m^3/j (Santé Canada, 1994). On a conservé les coefficients de partage et les constantes de vitesse de l'ILSI (1997). On a posé que les sous-volumes tissulaires hépatiques étaient les mêmes que chez le rat, d'après Tsutsumi *et al.* (1989) ainsi que Buhler *et al.* (1992), tandis que l'on a subdivisé le rein selon le rapport cortex/non-cortex de 70/30, conformément à la description de l'ICRP (1992). Les paramètres métaboliques humains ont été tirés de Corley *et al.* (1990); ils avaient été déterminés *in vitro*, dans 8 échantillons de foie humain. Les constantes de vitesse dans les reins étaient fondées sur la relation de l'activité observée dans la fraction microsomiale des reins par rapport à l'activité observée dans la fraction microsomiale du foie, d'après les résultats *in vitro* signalés par Corley *et al.* (1990), mais étayés

[3] La masse corporelle était le poids moyen des sujets dans l'étude de Jorgenson *et al.* (1985).

par des données sur le métabolisme de deux substrats connus du CYP2E1 par les fractions microsomiales des reins et du foie de 18 personnes (Amet *et al.*, 1997).

Les résultats du modèle humain ont été comparés aux données sur le chloroforme total métabolisé et le chloroforme total dans l'air expiré, signalées par Fry *et al.* (1972), dans une enquête au cours de laquelle le chloroforme avait été administré à des volontaires, hommes et femmes, dans de l'huile d'olive ou des capsules de gélatine. On a dosé le chloroforme dans l'air expiré jusqu'à 8 heures après l'exposition, et on a calculé le pourcentage total de la dose expirée telle quelle (sans transformation) par extrapolation jusqu'à un temps infini. Les simulations avec le modèle humain, effectuées à l'aide de la description de la dose orale au moyen d'un seul compartiment, se rapprochaient davantage des observations de Fry *et al.* (1972) que les simulations à l'aide de la description au moyen de plusieurs compartiments. Ainsi, si une description employant plusieurs compartiments était nécessaire dans le modèle pour le rat, la description à un seul compartiment pour la voie orale a servi à estimer des concentrations équivalentes chez l'espèce humaine.

On a aussi modifié le modèle pour évaluer l'exposition au chloroforme provenant de toutes les sources possibles, notamment de l'atmosphère, de l'eau et de la nourriture. Le scénario d'exposition, modélisé à l'intérieur d'une journée de 24 heures, comprenait l'inhalation, l'ingestion et l'absorption cutanée consécutives à une douche de 10 minutes, une courte ablution avant le coucher, des périodes discrètes de consommation de nourriture et d'eau et l'inhalation de chloroforme à diverses concentrations (ICF Kaiser, 1999).

2.4.3.7.3 Recherches sur la prolifération régénérative de cellules

La présente section est consacrée à un vaste ensemble de recherches ayant porté sur la réaction de prolifération dans les organes cibles dans lesquels on a observé des tumeurs. Des études sur la prolifération cellulaire ont été effectuées chez les souris BDF1 et B6C3F1 ainsi que chez les rats F344 et Osborne-Mendel, exposés par gavage, ingestion d'eau potable ou inhalation, pendant des périodes allant d'une journée à 22 semaines, la prolifération des cellules étant quantifiée par l'immuno-histochimie à la bromodésoxyuridine. Voici un court résumé des résultats de ces études. On trouvera des données supplémentaires sur la relation exposition/réponse pour ces lésions prolifératives dans la documentation complémentaire de la présente évaluation (Santé Canada, 1999).

Foie

a) Exposition par voie orale

L'hyperplasie compensatrice est considérée comme un élément important de la réaction du foie à la nécrose. Le taux de renouvellement des cellules hépatiques, contrôlé par l'indice de marquage hépatique, est donc souvent déterminé comme une mesure de substitution de la cytotoxicité hépatique. L'augmentation de l'indice de marquage hépatique peut être soutenue, aux concentrations initiales, mais elle est plus souvent transitoire et susceptible de représenter une croissance régénérative en réaction à la mort des cellules causée par des expositions répétées au chloroforme.

Le chloroforme administré à des souris femelles B6C3F1 par gavage à l'huile de maïs, pendant 4 jours, a augmenté l'indice de marquage hépatique, aux doses journalières de 238 et de 477 mg/kg de m.c., mais non à celle de 90 mg/kg de m.c.. L'indice de marquage hépatique est resté élevé à 3 semaines, par rapport aux témoins, mais il avait diminué par rapport à l'indice observé la quatrième journée (Larson *et al.*, 1994a). Ces résultats correspondent à l'observation de tumeurs hépatiques chez les femelles de cette souche après administration de doses journalières semblables (238 et 477 mg/kg de m.c.) pendant 78 semaines (NCI, 1976). Melnick *et al.* (1998) ont exposé des souris femelles B6C3F1 par

gavage à l'huile de maïs, pendant 3 semaines, et signalé une augmentation significative de l'indice de marquage hépatique aux doses journalières de 110, 238 et 477 mg/kg de m.c. (les deux doses maximales étant semblables aux doses administrées aux femelles dans l'essai biologique du NCI); leur protocole ne comprenait pas la dose journalière de 90 mg/kg de m.c.. Chez les souris mâles B6C3F1 à qui on avait administré le chloroforme par gavage à l'huile de maïs (Larson *et al.*, 1994c), l'indice de marquage hépathique a augmenté par rapport aux témoins, dans l'intervalle des doses journalières de 34 à 277 mg/kg de m.c., après 4 jours d'administration. Après 3 semaines d'administration, l'indice de marquage hépatique n'était pas élevé par rapport aux témoins, aux doses journalières de 34 et de 90 mg de chloroforme/kg de m.c., mais il est resté significativement élevé aux doses journalières de 138 et de 277 mg/kg de m.c.. À 138 mg, l'augmentation de la prolifération des cellules était inférieure à celle de 4 jours; à 277 mg, elle était semblable à celle qui avait été observée à 4 jours (Larson *et al.*, 1994c). Ces résultats (c'est-à-dire l'augmentation soutenue de la réaction proliférative aux doses semblables) correspondent aux augmentations de l'incidence des tumeurs hépatiques observées dans l'essai biologique du NCI, chez les mâles exposés quotidennement à 138 et à 277 mg/kg de m.c..

Pereira (1994) a examiné l'indice de marquage hépatique chez les souris femelles B6C3F1 sur de plus longues périodes (exposition journalière, par gavage à l'huile de maïs, pendant 159 jours, à 263 mg de chloroforme/kg de m.c.). On a d'abord (à 5 jours) observé une hyperplasie régénérative marquée. L'indice de marquage hépatique est resté élevé, mais a constamment diminué par rapport à l'augmentation observée à 5 jours, jusqu'à la dernière observation (159 jours d'administration). Cependant, l'augmentation de l'indice de marquage par rapport aux témoins respectifs était relativement constante au cours de la période d'administration, allant de 5 fois la valeur observée chez les témoins à 5 jours jusqu'à 7 fois à 159 jours.

L'exposition des souris femelles B6C3F1 au chloroforme dans l'eau potable, à des concentrations semblables à celles qu'ont utilisées Jorgenson *et al.* (1985) [60 à 1 800 mg/L] n'a pas augmenté l'indice de marquage hépatique après 4 jours ou 3 semaines d'administration (Larson *et al.*, 1994a)[4]. Cela correspond à l'absence d'augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques observée chez cette souche, dans cet essai biologique de détermination du cancer, ce qui contraste avec les résultats décrits ci-dessus, selon lesquels des doses journalières semblables administrées par gavage ont augmenté la prolifération des cellules et le nombre de tumeurs.

Chez des rats mâles F344 à qui on avait administré le chloroforme par gavage à l'huile de maïs, on a observé une augmentation de l'indice de marquage hépatique après 4 jours d'exposition à des doses journalières de 90 et de 180 mg de chloroforme/kg de m.c. et, après 3 semaines d'administration de 180 mais non de 90 mg/kg de m.c. (Larson *et al.*, 1995b). Cependant, par rapport aux témoins, le degré d'augmentation était inférieur après 3 semaines (4,5 fois ce qui était observé chez les témoins) d'administration au degré d'augmentation après 4 jours (17 fois les valeurs observées chez les témoins). Les doses étaient semblables à celles qui avaient été administrées aux rats mâles Osborne-Mendel de l'essai biologique du NCI, dans lequel on avait observé des tumeurs à la dose journalière de 180 mg/kg de m.c.. Chez des rats femelles F344 à qui on avait administré le chloroforme par gavage à l'huile de maïs,

[4] La consommation d'eau a diminué au cours de la première semaine d'exposition, mais est revenue à une valeur proche de celle des témoins pendant le reste de l'étude. Pendant l'étude sur une période d'exposition de 4 jours, les concentrations de 0, 60, 200, 400, 900 et 1 800 mg/L se sont traduites par des doses journalières moyennes de 0, 16, 26, 54, 81 et 105 mg/kg de m.c.. Pendant l'étude de 3 semaines, les doses journalières moyennes correspondantes étaient de 0, 16, 43, 83, 184 et 329 mg/kg de m.c. (Larson *et al.*, 1994a).

l'indice de marquage hépatique a augmenté après 4 jours ou 3 semaines d'administration à des doses journalières situées entre 200 et 400 mg/kg de m.c. (Larson *et al.*, 1995a). Cette augmentation de l'indice de marquage hépatique s'est maintenue durant les 3 semaines d'exposition aux doses de 200 et de 400 mg/kg de m.c.. Même si l'indice a diminué par rapport à l'augmentation observée à 4 jours d'administration de ces doses, l'augmentation restait à peu près équivalente à 3 fois la valeur observée chez les témoins entre la quatrième journée et la troisième semaine.

On a n'a pas observé d'augmentation de l'indice de marquage hépatique chez des rats mâles F344 à qui on avait administré le chloroforme à des concentrations atteignant 1 800 mg/L dans l'eau potable, pendant 4 jours ou 3 semaines (Larson *et al.*, 1995b), conformément à l'absence d'augmentation des tumeurs du foie observée chez des rats Osborne-Mendel exposés à des concentrations semblables dans l'essai biologique de détermination du cancer de Jorgenson *et al.* (1985).

b) Exposition par inhalation

Larson *et al.* (1996) ont exposé des souris B6C3F1 au chloroforme 6 heures par jour pendant jusqu'à 13 semaines, selon un régime hebdomadaire de jours variables. On a observé une augmentation de l'indice de marquage hépatocytaire à 30 ppm (147 mg/m^3) chez les femelles exposées journellement pendant 3 et 6 semaines, mais non à 13 semaines. On a observé des augmentations à 90 ppm (441 mg/m^3), chez les deux sexes, à la plupart des durées d'exposition, lorsque l'exposition se répétait 7 jours par semaine. Cependant, l'exposition 5 jours par semaine a seulement été appliquée dans un protocole de 13 semaines. Butterworth *et al.* (1998) ont exposé des souris femelles B6C3F1 (transgéniques *lacI*) journellement, 6 heures par jour, pendant jusqu'à 180 jours et ils n'ont signalé aucune augmentation de l'indice de marquage hépatocytaire à 10 ppm (49 mg/m^3), ils ont observé une réaction limite à 30 ppm (147 mg/m^3) et une prolifération régénérative notable des cellules à 90 ppm (441 mg/m^3), en tout moment. Templin *et al.* (1998) ont exposé des souris BDF1 5 jours par semaine pendant jusqu'à 13 semaines et ils ont signalé une prolifération régénérative chez les deux sexes uniquement à 90 ppm (441 mg/m^3), la concentration maximale. À 13 semaines, l'augmentation n'a été observée que chez les femelles. À cette concentration, on a signalé, dans le seul essai biologique de détermination du pouvoir cancérogène par inhalation que l'on sait avoir été effectué sur la même souche de souris, des augmentations marginales de l'incidence des tumeurs hépatiques (Yamamoto, 1996). Ces souris avaient été exposées 6 heures par jour, 5 jours par semaine.

Templin *et al.* (1996b) ont exposé des rats mâles et femelles F344 à divers régimes, pendant jusqu'à 13 semaines. L'exposition était journalière, à l'exception du protocole de 13 semaines, dans lequel l'exposition était soit de 5, soit de 7 jours par semaine. On a observé une augmentation de l'indice de marquage chez les deux sexes uniquement à la concentration maximale de chloroforme, soit 300 ppm (1 470 mg/m^3), pour les expositions de 5 et de 7 jours par semaine. Chez cette souche, toutefois, on n'a signalé aucune augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques jusqu'à 90 ppm (441 mg/m^3), dans le seul essai biologique de détermination du pouvoir cancérogène par inhalation (Yamamoto, 1996), dans lequel l'exposition était de 5 jours par semaine.

Rein

Aux doses supérieures, on a observé une augmentation des proliférations cellulaires du rein, principalement dans les tubes contournés proximaux du cortex, jusque dans la partie rectiligne des mêmes tubes de la strie externe de la zone médullaire externe.

a) Exposition par voie orale

Chez les souris mâles B6C3F1, les doses journalières de 0, 34, 90, 138 et 277 mg de chloroforme/kg de m.c., administrées par gavage, ont toutes provoqué une augmentation proportionnelle à la dose de l'indice de marquage dans les tubes proximaux après 4 jours (Larson *et al.*, 1994c). À 3 semaines, la réponse à toutes les doses avait diminué et ce n'est qu'aux doses journalières de 138 et de 277 mg/kg de m.c. que les indices de marquage étaient notablement supérieurs à ceux des témoins (Larson *et al.*, 1994c). Dans l'essai biologique de détermination du cancer, dans lequel on a exposé des souris mâles de cette souche à des doses journalières de 138 et de 277 mg/kg de m.c., dans l'huile de maïs, pendant 78 semaines (NCI, 1976), l'incidence des tumeurs rénales n'a pas augmenté. Après administration de chloroforme dans l'eau potable à des souris femelles B6C3F1, pendant 3 semaines, l'indice de marquage dans la médulla était notablement élevé à 200 mg/L (Larson *et al.*, 1994a). Cette concentration correspond à la dose minimale de l'étude de Jorgenson *et al.* (1985), dans laquelle on n'a pas observé de tumeurs rénales chez cette souche après administration de chloroforme dans l'eau potable à des concentrations pouvant atteindre 1 800 mg/L.

Gollapudi *et al.* (1999) ont signalé la prolifération de cellules épithéliales des tubes rénaux chez des souris mâles transgéniques $p53^{+/-}$ exposées à la dose journalière de 140 mg/kg de m.c., administrée par gavage à l'huile de maïs pendant 13 semaines.

Bien que l'on ne dispose pas des résultats d'un essai biologique de détermination du pouvoir cancérogène chez des rats F344 exposés par ingestion, comme base de comparaison, on a aussi prouvé, chez cette souche, après administration par gavage à l'huile de maïs, une augmentation, dépendante de la dose, des proliférations des cellules rénales (Larson *et al.*, 1995a,b). Chez les rats mâles F344, l'indice de marquage dans le cortex rénal n'a augmenté qu'à la dose journalière maximale (180 mg/kg de m.c.) après 4 jours d'administration dans l'huile de maïs. Dans les études parallèles chez des rats femelles F344, on a observé des augmentations proportionnelles à la dose de l'indice de marquage dans le cortex rénal à partir des doses journalières de 100 mg/kg de m.c., administrées dans l'huile de maïs par gavage, à 4 jours et à 3 semaines (Larson *et al.*, 1995a).

Templin *et al.* (1996a) ont comparé, après 2 jours, les mâles des souches F344 et Osborne-Mendel, après une seule exposition par gavage. Même si les auteurs ont conclu que ces souches étaient à peu près également sensibles aux lésions rénales provoquées par le chloroforme, on a observé une augmentation statistiquement significative de l'indice de marquage à une dose beaucoup plus faible (10 mg/kg de m.c.) dans le rein du rat Osborne-Mendel (90 mg/kg de m.c.) que dans celui du rat F344 [Templin *et al.*, 1996a]. C'est la seule étude publiée d'une prolifération des cellules rénales associée au chloroforme et mesurée par l'indice de marquage chez le rat Osborne-Mendel, conséquence principalement de l'absence, dans le commerce, de colonies orthoxéniques de cette souche.

Le chloroforme administré à des rats mâles F344, à des concentrations qui, dans l'eau potable, étaient semblables à celles qu'ont utilisées Jorgenson *et al.* (1985) dans leur essai biologique de détermination du cancer, n'a entraîné aucune augmentation de l'indice de marquage des cellules rénales à 4 jours ou à 3 semaines (Larson *et al.*, 1995b). Cela témoigne de la plus grande sensibilité des rats mâles Osborne-Mendel, chez qui des tumeurs rénales ont été observées à la dose maximale dans l'étude de Jorgenson *et al.* (1985).

b) Exposition par inhalation

Dans une étude d'une durée de 13 semaines, dans laquelle on a administré du chloroforme à des souris B6C3F1, à des doses qui variaient de 0,3 à 90 ppm (1,5 à 441 mg/m^3), par inhalation (Larson *et al.*, 1996), l'indice de marquage rénal chez les souris mâles a significativement augmenté aux

concentrations de 30 et de 90 ppm (147 et 441 mg/m^3), lorsque l'exposition a été étalée sur 7 jours par semaine et à 10 ppm (49 mg/m^3), lorsqu'elle a été étalée sur 5 jours par semaine. Chez les femelles, l'indice n'a augmenté à aucune concentration. Templin *et al.* (1998) ont signalé des résultats semblables dans une étude sur des souris BDF1, exposées quotidiennement. Avec aucune de ces souches, on n'a effectué d'essai biologique de détermination du cancer par inhalation.

Dans les reins de souris mâles BDF1, mais non de femelles, exposées, par inhalation, à 30 et à 90 ppm (147 et 441 mg/m^3) [mais non à 5 ppm (25 mg/m^3)] de chloroforme, 6 heures par jour pendant 4 jours consécutifs, on a observé une multiplication par 7 à 10 de l'indice de marquage par rapport aux témoins (Templin *et al.*, 1996c). Cette observation appuie l'assertion selon laquelle l'incidence plus grande des tumeurs du rein chez les mâles exposés à la concentration maximale de 90 ppm (441 mg/m^3), au cours de l'essai biologique sur les effets de l'inhalation, d'une durée de 2 ans, chez les souris BDF1 (Yamamoto, 1996), était probablement associée à la prolifération régénérative des cellules.

L'inhalation de chloroforme pendant 4 jours, 3 semaines, 6 semaines et 13 semaines a entraîné une augmentation de l'indice de marquage des cellules épithéliales des tubes proximaux du cortex rénal de rats F344, aux doses journalières supérieures à 30 ppm (147 mg/m^3) et aux doses de 90 ppm (441 mg/m^3) et plus, à 5 jours d'exposition par semaine, tant chez les mâles que chez les femelles (Templin *et al.*, 1996b). On n'a pas observé de tumeurs rénales, toutefois, chez aucun sexe de cette souche exposé jusqu'à 90 ppm (441 mg/m^3), dans le seul essai biologique de détermination du cancer par inhalation que l'on ait relevé (Yamamoto, 1996).

2.4.4 Êtres humains

En général, le chloroforme provoque les mêmes symptômes de toxicité chez les êtres humains que chez les animaux de laboratoire. Chez l'être humain, l'anesthésie peut entraîner la mort par arythmie et défaillance respiratoires et cardiaques. On a aussi signalé, de temps à autre, une nécrose des tubes rénaux et une dysfonction rénale consécutives à l'emploi du chloroforme comme anesthésique (Kluwe, 1981). La concentration minimale à laquelle on a signalé une hépatotoxicité en raison de l'exposition professionnelle au chloroforme se situe dans l'intervalle de 80 à 160 mg/m^3 (moins de 4 mois d'exposition), selon une étude, et dans l'intervalle de 10 à 1 000 mg/m^3 (de 1 à 4 ans d'exposition), selon une autre étude. La dose létale moyenne par voie orale pour un adulte est estimée à environ 45 g, mais il existe d'importants écarts de sensibilité entre les individus (OMS, 1994).

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas de tirer de conclusions relativement au pouvoir cancérogène potentiel du chloroforme chez l'espèce humaine. Si des rapports semblent associer exposition aux sous-produits de la désinfection dans l'eau potable et risques accrus de cancer de la vessie, en satisfaisant en partie aux critères traditionnels de causalité, certaines incohérences dans la répartition des résultats signalés entre les hommes et les femmes et entre les fumeurs et les non-fumeurs sont difficiles à expliquer. En outre, il n'est pas possible d'attribuer ces risques accrus uniquement au chloroforme (ILSI, 1997); de fait, en raison de la rareté relative de l'information sur l'exposition dans les études pertinentes, les causes des risques relatifs accrus sont floues. Des risques peuvent être dus à d'autres sous-produits de la désinfection, à des mélanges de sous-produits, à d'autres contaminants de l'eau ou à d'autres facteurs pour lesquels l'eau potable chlorée ou les THM peuvent servir de substituts (OMS, sous presse).

3.0 ÉVALUATION DU CARACTÈRE « TOXIQUE » AU SENS DE LA LCPE 1999

3.1 LCPE 1999, 64*a*) : Environnement

L'évaluation du risque pour l'environnement que pose une substance figurant sur la liste des substances d'intérêt prioritaire se fonde sur les méthodes exposées dans Environnement Canada (1997a). L'analyse des voies d'exposition, puis la détermination du récepteur sensible servent à sélectionner les paramètres de mesure pour l'évaluation environnementale (p. ex., effets négatifs sur la reproduction d'espèces sensibles de poissons dans une communauté). Pour chaque paramètre, on choisit une valeur estimée de l'exposition (VEE) et on détermine une valeur estimée sans effet observé (VESEO), en divisant la valeur critique de la toxicité (VCT) par un coefficient. On calcule pour chacun des paramètres de l'évaluation un quotient prudent (ou très prudent) [VEE/VESEO], afin de déterminer s'il existe ou non un éventuel risque écologique au Canada. Si ces quotients sont inférieurs à un, on peut en conclure que la substance ne pose pas de risque important pour l'environnement, et l'évaluation du risque se termine là. Si, cependant, le quotient est supérieur à un, il faut procéder, pour ce paramètre, à une analyse dans laquelle on pose des hypothèses plus réalistes et on examine la probabilité et l'ampleur des effets. Dans le deuxième cas, on tient davantage compte des causes de variabilité et d'incertitude dans l'analyse du risque.

3.1.1 Paramètres de l'évaluation

Au Canada, presque tout le chloroforme est libéré dans l'air, mais il peut aussi être rejeté directement dans les eaux de surface. Le chloroforme est également présent dans les eaux souterraines, particulièrement à proximité des décharges. C'est pourquoi les paramètres de l'évaluation environnementale du chloroforme se rapportent aux populations d'animaux terrestres vivant à proximité des sources industrielles, d'organismes pélagiques dulçaquicoles et d'organismes vivant dans les eaux souterraines.

3.1.2 Caractérisation du risque environnemental

3.1.2.1 Organismes terrestres

Comme le chloroforme ne s'accumule pas dans les tissus, les organismes vivants y sont exposés par l'atmosphère; étant donné que les concentrations maximales sont observées dans l'air des villes, ce sont les espèces sauvages vivant en milieu urbain qui sont le plus susceptibles d'être exposées au chloroforme. Les petits mammifères tels que la souris sylvestre seront probablement les plus exposés en raison de leur rythme de respiration rapide et de leur métabolisme intense. Bien que l'on n'ait relevé aucune donnée sur les animaux sauvages, on possède des données sur les effets sur des organismes substituts tels que les mammifères de laboratoire.

Pour les organismes terrestres sauvages exposés au chloroforme par inhalation, la VEE très prudente est de 100 µg/m^3, la concentration atmosphérique maximale de chloroforme signalée aux États-Unis. Cette valeur est très prudente, parce qu'elle est de beaucoup supérieure aux valeurs analogues signalées au Canada. Le chloroforme atmosphérique peut être transporté sur de grandes distances, mais, au Canada, les concentrations de cette origine seraient de beaucoup inférieures à la VEE, en raison de leur transformation et de leur dispersion dans l'environnement.

La VCT est de $9{,}8 \times 10^3$ µg/m^3, la concentration minimale de chloroforme signalée comme causant des effets négatifs dans les essais de mesure de la toxicité par inhalation pour des animaux de laboratoire. En divisant cette VCT par

TABLEAU 10 Sommaire des quotients de risque du chloroforme pour les besoins de l'alinéa 64*a*) de la LCPE 1999

Biocénose	VEE	VCT	Coefficient diviseur	VESEO	Quotient de risque VEE/VESEO
Faune terrestre	110 µg/m³	$9{,}8 \times 10^3$ µg/m³	10	$9{,}8 \times 10^2$ µg/m³	0,11
Organismes pélagiques d'eau douce	44 µg/L	65,7 µg/L	10	6,57 µg/L	6,7
Organismes des eaux souterraines	13,8 µg/L	500 µg/L	10	50 µg/L	0,28

un coefficient de 10 (pour tenir compte de l'extrapolation des conditions de laboratoire à celles du terrain et tenir compte des variations inter- et intraspécifiques de sensibilité) donne une VESEO de $9{,}8 \times 10^2$ µg/m³.

Le quotient très prudent se calcule comme suit :

$$\text{Quotient} = \frac{\text{VEE}}{\text{VESEO}}$$

$$= \frac{110 \text{ µg/m}^3}{9{,}8 \times 10^2 \text{ µg/m}^3}$$

$$= 0{,}11$$

Comme ce quotient est inférieur à l'unité, il est peu probable que les émissions de chloroforme nuiront à la faune terrestre du Canada.

Le tableau 10 résume les valeurs utilisées pour l'évaluation des effets potentiels du chloroforme sur la faune terrestre.

3.1.2.2 Organismes aquatiques

3.1.2.2.1 Organismes pélagiques dulçaquicoles

Par le passé, les concentrations maximales observées dans les eaux de surface du Canada se trouvaient à proximité d'usines de pâtes et papiers pratiquant le blanchiment au chlore. Les concentrations maximales dans le Fraser, en aval de l'exutoire de la Northwood Pulp and Timber et en aval de l'usine de pâte kraft de Produits forestiers Canadien Pacifique, à Thunder Bay, étaient respectivement, en 1989 et 1986, de 83 et de 200 µg/L. Les concentrations de chloroforme dans les échantillons d'eau de surface du Canada prélevés après 1989 sont beaucoup plus faibles. La concentration maximale de chloroforme dans 984 échantillons d'eau prélevés en Colombie-Britannique, en Alberta, en Ontario et au Québec, de 1990 à 1996, était de 44 µg/L. C'est cette valeur qui servira de VEE.

D'après les données disponibles sur les effets, les organismes pélagiques dulçaquicoles les plus sensibles sont les premiers stades de vie de la rainette crucifère. La CL_{50} pour cette espèce, 4 jours après l'éclosion, est de 0,27 mg/L ou 270 µg/L. Environnement Canada (1997a) recommande d'estimer la CE_{25} ou la CL_{25} pour déterminer la VCT et de diviser la valeur par un coefficient de 10, pour tenir compte des incertitudes découlant des extrapolations du laboratoire au terrain ainsi que des variations inter- et intraspécifiques de la sensibilité. L'emploi d'une CE_{25} ou d'une CL_{25} fait en sorte de soustraire les estimations de la toxicité à l'influence d'un modèle, comme c'est souvent le cas avec les degrés d'effet sous 5 % (p. ex., CL_1) [Moore et Caux, 1997]. La CL_{25}, 4 jours après l'éclosion des rainettes crucifères, est de 65,7 µg/L (IC à 95 % = 36,6-106 µg/L). En divisant cette valeur par 10, on obtient une VESEO de 6,57 µg/L.

Le quotient prudent se calcule comme suit :

$$\text{Quotient} = \frac{\text{VEE}}{\text{VESEO}}$$

$$= \frac{44\ \mu g/L}{6{,}57\ \mu g/L}$$

$$= 6{,}7$$

Afin de déterminer la probabilité d'un effet nocif du chloroforme pour les populations d'organismes pélagiques dulçaquicoles, il faut examiner de plus près les données sur l'exposition et les effets. Dans les 984 échantillons d'eau prélevés en Colombie-Britannique, en Alberta, en Ontario et au Québec, de 1990 à 1996, les 99^{e} et 95^{e} percentiles des concentrations de chloroforme étaient respectivement de 2,94 et de moins de 1 µg/L. La valeur médiane était inférieure à 0,2 µg/L. Seuls cinq des échantillons renfermaient plus de chloroforme que la VESEO de 6,57 µg/L : trois (44, 31,6 et 13 µg/L) provenaient du Québec, un (18 µg/L) de la Colombie-Britannique et un (7 µg/L) de l'Alberta. Les concentrations de chloroforme dans les eaux de surface du Canada sont donc rarement supérieures à la VESEO.

Dans l'étude toxicologique employant des rainettes crucifères, les CL_{50}, CL_{25}, CL_{10} et CL_{1} étaient respectivement de 270, 65,7, 17,7 et 1,9 µg/L. La CL_{10} peut servir de bonne représentation du seuil de mortalité, le protocole des essais de mesure de la toxicité aiguë autorisant un taux de mortalité de 10 % chez les témoins. Seuls deux des 984 échantillons d'eau renfermaient des concentrations notablement supérieures à la CL_{10}, et un échantillon renfermait du chloroforme à une concentration presque égale à la CL_{10}. Les autres amphibiens testés en même temps que les rainettes crucifères étaient moins sensibles. La CL_{10} pour le deuxième amphibien le plus sensible (la grenouille léopard [*Rana pipiens*]) était de 383 µg/L. Les autres types d'organismes aquatiques (micro-organismes, invertébrés et poissons) étaient encore moins sensibles.

D'après l'information disponible, les concentrations de chloroforme dans les eaux de surface du Canada sont rarement supérieures aux seuils estimatifs de la toxicité pour les organismes aquatiques sensibles. Le chloroforme ne semble donc pas poser des risques importants pour les organismes pélagiques du Canada. Le tableau 11 résume les quotients de risque pour les organismes pélagiques dulçaquicoles.

3.1.2.2.2 Organismes vivant dans les eaux souterraines

On ne possédait pas de données toxicologiques sur les organismes des eaux souterraines. Les seules données toxicologiques que l'on pourrait raisonnablement extrapoler aux effets sur ces organismes proviennent d'études sur les populations microbiennes utilisées dans le traitement des eaux usées. En anaérobiose, toutefois, Yang et Speece (1986) ont observé l'inhibition des cultures non acclimatées, à 500 µg/L. Si on divise cette valeur, 500 µg/L, par un coefficient de 10, on obtient une VESEO très prudente de 50 µg/L. Cette VESEO est incertaine, parce que l'on ne disposait pas de données pour estimer les degrés d'effets pour les invertébrés des eaux souterraines et parce qu'il a fallu extrapoler les observations des populations microbiennes des eaux usées aux populations des eaux souterraines. On dispose de très peu de données sur la concentration de chloroforme dans les eaux souterraines qui ne sont pas associées aux conditions particulières régnant dans une décharge. Dans une situation pouvant être considérée comme typique des conditions qui, existant dans les eaux souterraines, sont indépendantes de la contamination observée dans les décharges, 31 échantillons d'eau souterraine prélevés en Colombie-Britannique en 1987 et en 1989 se situaient tous sous la *l.d.* de 1 µg/L (B.C. MOE, 1996). En outre, Carmichael (1996) a signalé une concentration maximale de 13,8 µg de chloroforme/L dans 16 échantillons d'eau souterraine prélevés en Colombie-Britannique en 1992 et en 1993. En prenant comme valeur de la VEE 13,8 µg/L, on calculerait comme suit un quotient prudent :

TABLEAU 11 Sommaire des quotients de risque pour les organismes pélagiques d'eau douce

VEE (µg/L)	Descripteur	VCT (µg/L)	Coefficient diviseur	VESEO (µg/L)	Quotient (VEE/VESEO)
44	Concentration maximale signalée, 1990-1996	65,7 (CL_{25} 4 jours après l'éclosion, rainettes crucifères)	10	6,57	6,7
2,94	99e percentile, toutes les données, 1990-1996	65,7 (CL_{25} 4 jours après l'éclosion, rainettes crucifères)	10	6,57	0,45
< 1	95e percentile, toutes les données, 1990-1996	65,7 (CL_{25} 4 jours après l'éclosion, rainettes crucifères)	10	6,57	< 0,15
< 0,2	Médiane, toutes les données, 1990-1996	65,7 (CL_{25} 4 jours après l'éclosion, rainettes crucifères)	10	6,57	< 0,03
44	Concentration maximale signalée, 1990-1996	17,7 (CL_{10} 4 jours après l'éclosion, rainettes crucifères)	1	17,7	2,5
2,94	99e percentile, toutes les données, 1990-1996	17,7 (CL_{10} 4 jours après l'éclosion, rainettes crucifères)	1	17,7	0,17
< 1	95e percentile, toutes les données, 1990-1996	17,7 (CL_{10} 4 jours après l'éclosion, rainettes crucifères)	1	17,7	< 0,06
< 0,2	Médiane, toutes les données, 1990-1996	17,7 (CL_{10} 4 jours après l'éclosion, rainettes crucifères)	1	17,7	< 0,01

$$\text{Quotient} = \frac{\text{VEE}}{\text{VESEO}}$$

$$= \frac{13{,}8\ \mu g/L}{50\ \mu g/L}$$

$$= 0{,}28$$

Il semble donc que le chloroforme pose peu de risques pour les organismes vivant dans les eaux souterraines du Canada, dans les emplacements qui ne sont pas dans le voisinage immédiat de décharges contaminées.

La situation dans certaines décharges du Canada est, comme on peut s'y attendre, très différente des conditions existant dans l'eau souterraine en général. On a reconnu ces lieux comme contaminés et on les gère ordinairement en conséquence ou on les a décontaminés. Atypiques, ils ne conviennent donc pas à l'évaluation des répercussions du chloroforme ou d'autres substances dans l'environnement en général. Par exemple, la concentration maximale de chloroforme observée la première fois dans l'eau souterraine d'une décharge de la région d'Ottawa (Ontario), en 1981, était de 53 200 µg/L (Jackson *et al.*, 1985). Cette décharge a depuis été décontaminée à fond, et, en 1988, la concentration maximale au même point d'échantillonnage était de 97,1 µg/L, tandis que la concentration environ 50 m plus loin était de 5,8 µg/L (Moralejo, 1999).

Les concentrations maximales signalées dans les deux autres emplacements contaminés mentionnés à la section 2.3.2.5, c'est-à-dire 950 µg/L dans les percolats de la décharge d'une entreprise chimique près de Sarnia (Ontario) [King et Sherbin, 1986] et 916 µg/L dans l'eau souterraine de Mercier (Québec) [Pakdel *et al.*, 1992]) constituaient les chiffres de base servant à déterminer l'applicabilité à la décontamination des lieux. Le calcul de quotients pour ces emplacements n'aiderait pas à définir le risque que pose le chloroforme pour l'environnement canadien.

Le tableau 10 résume les valeurs ayant servi à l'évaluation des effets potentiels du chloroforme sur les organismes des eaux souterraines.

3.1.2.3 Discussion sur l'incertitude

Dans la présente évaluation du risque pour l'environnement, il pourrait y avoir un certain nombre de causes d'incertitude. Les rejets directs de chloroforme, par suite de son usage industriel, sont assez bien caractérisés. La quantité de chloroforme rejetée dans l'environnement canadien par les stations de traitement des eaux usées pratiquant la désinfection au chlore est inconnue. Les rejets de chloroforme sont très variables, dépendant du débit des eaux traitées et des conditions chimiques existant dans ces stations. Le chloroforme peut être produit dans l'environnement par les réactions du chlore avec les composés organiques : les quantités ainsi libérées sont inconnues.

On a signalé de fortes concentrations de chloroforme dans les eaux de surface à proximité des usines de pâtes et papiers dans les années 1980. Depuis, de nouveaux règlements ont amené ces installations à ne plus utiliser de chlore élémentaire, et l'on croit que le rejet de substances chlorées a considérablement diminué. Par exemple, les rejets totaux de dioxines et de furannes par ces usines ont diminué d'environ 99 %. Les concentrations de chloroforme dans l'eau à proximité de ces usines sont aussi susceptibles d'avoir beaucoup diminué, mais on possède peu de données sur la surveillance du composé. D'après la base de données SEE d'Environnement Canada, on a surveillé le chloroforme des eaux de surface à proximité de quatre usines de la Colombie-Britannique. La concentration du chloroforme était inférieure à la *l.d.* de 1 µg/L dans chacun des 85 échantillons d'eau (Environnement Canada, 1999b).

On a signalé la présence de chloroforme à des concentrations assez élevées dans les percolats des décharges. Ces percolats pourraient contaminer les eaux souterraines ou les eaux de surface locales, mais, dans ce cas aussi, les données manquent. On a entrepris la décontamination de certaines de ces décharges, et on a dissipé en grande partie la menace de pollution des eaux souterraines et des eaux de surface. L'incertitude découle aussi de la nécessité d'extrapoler les données sur les effets des populations microbiennes des eaux usées aux populations des eaux souterraines. Cependant, il a été montré que les microbes des eaux usées s'acclimataient rapidement au chloroforme, pouvant par la suite tolérer des concentrations jusqu'à 15 mg/L.

Peu d'études ont déterminé la toxicité du chloroforme pour les invertébrés terrestres, et celles qui existent ne sont pas directement pertinentes pour l'estimation des concentrations potentiellement nocives dans le sol. On n'a pas trouvé de renseignements sur la toxicité du chloroforme pour les oiseaux ou les mammifères sauvages, mais il existe des données sur les animaux de laboratoire.

3.2 LCPE 1999, 64*b*) : Environnement essentiel pour la vie

Les charges nettes de chlore dans la stratosphère, causées par la présence du chloroforme et de ses produits de dégradation, sont modestes; le chloroforme n'est donc pas considéré comme un agent efficace de la destruction de l'ozone stratosphérique. La contribution éventuelle du chloroforme aux changements climatiques et à la

TABLEAU 12 Estimations déterministes de la dose journalière moyenne de chloroforme dans la population générale

Milieu d'exposition	Dose moyenne journalière (µg/kg de m.c.) dans divers groupes d'âge de la population générale					
	0 à 6 mois [1]	7 mois à 4 ans [2]	5 à 11 ans [3]	12 à 19 ans [4]	20 à 59 ans [5]	60+ ans et plus [6]
Air extérieur [7,8]	0,002–0,034	0,004–0,072	0,003–0,056	0,002–0,032	0,001–0,027	0,001–0,024
Air intérieur [9]	0,559–0,744	1,197–1,596	0,933–1,244	0,531–0,708	0,456–0,608	0,396–0,528
Nourriture [10]	– [11]	0,150–1,145	0,105–0,899	0,060–0,612	0,043–0,478	0,028–0,349
Eau [12]	1,003–9,536	0,424–4,037	0,334–3,172	0,190–1,806	0,199–1,891	0,209–1,987
TOTAL PARTIEL	1,56–10,31	1,78–6,85	1,38–5,37	0,78–3,16	0,70–3,00	0,63–2,89
Inhalation et absorption cutanée dues à une douche quotidienne [13]				0,43–4,06	0,36–3,40	0,35–3,35

[1] Par hypothèse, pesant 7,5 kg et, journellement, respirant 2,1 m^3 d'air et consommant 0,8 L d'eau potable sous toutes ses formes (DHM, 1998).

[2] Par hypothèse, pesant 15,5 kg et, journellement, respirant 9,3 m^3 d'air et consommant 0,7 L d'eau potable sous toutes ses formes (DHM, 1998).

[3] Par hypothèse, pesant 31,0 kg et, journellement, respirant 14,5 m^3 d'air et consommant 1,1 L d'eau potable sous toutes ses formes (DHM, 1998).

[4] Par hypothèse, pesant 59,4 kg et, journellement, respirant 15,8 m^3 d'air et consommant 1,2 L d'eau potable sous toutes ses formes (DHM, 1998).

[5] Par hypothèse, pesant 70,9 kg et, journellement, respirant 16,2 m^3 d'air et consommant 1,5 L d'eau potable sous toutes ses formes (DHM, 1998).

[6] Par hypothèse, pesant 72,0 kg et, journellement, respirant 14,3 m^3 d'air et consommant 1,6 L d'eau potable sous toutes ses formes (DHM, 1998).

[7] D'après l'hypothèse que tous les groupes d'âge passent 3 heures par jour à l'extérieur (DHM, 1998).

[8] D'après la gamme des concentrations moyennes (tronquées) locales annuelles dans l'ensemble de données du RNSPA (Dann, 1998), allant de 0,05 µg/m^3 (aux stations du réseau nos 90601 [en 1994], 62601, 61901 et 90701 [en 1995] et 54401 [en 1996]) à 0,96 µg/m^3 (à la station n° 100127 du même réseau [en 1992]). On a tronqué les données en attribuant une concentration équivalente à la moitié de la *l.d.* (c'est-à-dire 0,5 × 0,1 µg/m^3 = 0,05 µg/m^3) du chloroforme aux échantillons dans lesquels on n'a pas décelé ce composé (Santé Canada, 1999).

[9] D'après les concentrations moyennes tronquées de chloroforme dans l'air intérieur de 754 maisons de 9 provinces du Canada (Concord Environmental Corporation, 1992). Comme le chloroforme a été décelé (à une concentration supérieure à la *l.d.* de 3,5 µg/m^3) dans seulement 10,7 % des échantillons prélevés, on a calculé la moyenne arithmétique estimative des concentrations à l'aide de diverses méthodes statistiques. On a calculé une concentration moyenne inférieure (2,28 µg/m^3) dans l'hypothèse selon laquelle les concentrations de cet ensemble de données ont une distribution log-normale (Walker, 1998). On a calculé une concentration moyenne supérieure (3,04 µg/m^3), lorsque l'on a attribué aux échantillons dans lesquels on n'avait pas décelé de chloroforme une concentration équivalente à la moitié de la *l.d.* (c'est-à-dire 0,5 × 3,5 µg/m^3 = 1,75 µg/m^3) [Santé Canada, 1999].

[10] Les estimations des doses de chloroforme par ingestion de nourriture se fondent sur la moyenne arithmétique de la consommation journalière par habitant (g/j) de la DHM (1998). Les doses inférieures se fondent sur les estimations médianes des concentrations de chloroforme dans 16 produits alimentaires analysés au Canada. Les doses supérieures se fondent sur les estimations médianes des concentrations de chloroforme dans 131 produits alimentaires analysés au Canada et aux États-Unis. Dans le reste des produits alimentaires, on pose que la concentration de chloroforme est nulle.

[11] On pose que les nourrissons sont nourris exclusivement au lait maternisé. On pose que le lait maternisé en poudre est préparé avec de l'eau du robinet contenant des concentrations de chloroforme variant de 9,4 à 89,4 µg/L (c'est-à-dire comme le décrit la note 12), ce qui se traduit par des doses journalières de chloroforme variant de 1,00 à 9,54 µg/kg de m.c.. Si on pose plutôt que les nourrissons ingèrent les aliments renfermant les concentrations de chloroforme indiquées dans la note 10, aux rythmes journaliers moyens de consommation indiqués dans DHM (1998), les doses journalières estimatives sont beaucoup plus faibles, allant de 0,21 à 1,13 µg/kg de m.c..

[12] Les doses estimatives de chloroforme par ingestion d'eau potable se fondent sur la consommation journalière moyenne d'eau du robinet sous toutes ses formes de la DHM (1998) et sur la gamme des moyennes arithmétiques des concentrations de chloroforme présent dans l'eau potable, de 9,4 µg/L (au Nouveau-Brunswick, de 1994 à 1996) à 89,4 µg/L (au Manitoba, de 1990 à 1995). L'eau du robinet sous toutes ses formes comprend l'eau servant à la préparation des boissons. La consommation journalière moyenne d'eau du robinet en tant qu'eau potable est également accessible dans DHM (1998), et l'utilisation de ces chiffres entraîne des estimations inférieures des doses de chloroforme par ingestion d'eau potable.

[13] D'après l'hypothèse de Benoit *et al.* (1998) selon laquelle la moyenne annuelle de l'ingestion combinée de chloroforme par inhalation et par voie cutanée au cours d'une douche de 10 minutes équivaut à la dose par ingestion de 2,7 L d'eau froide du robinet de même source. On pose que cette eau renferme des concentrations de chloroforme variant de 9,4 à 89,4 µg/L (c'est-à-dire comme il est décrit dans la note 12).

formation d'ozone troposphérique est considérée comme négligeable. L'ampleur de ces effets dépendrait de la concentration de chloroforme dans l'atmosphère et, au Canada, ces concentrations sont faibles, habituellement de moins de 1 µg/m³.

3.3 LCPE 1999, 64*c*) : Santé humaine

3.3.1 Exposition estimative de la population

Afin d'évaluer principalement la contribution relative des divers milieux et voies d'exposition de la population en générale du Canada au chloroforme, on a élaboré des estimations déterministes de l'exposition de six groupes d'âge. Ces estimations se fondaient sur les concentrations de chloroforme observées dans l'air extérieur et l'air intérieur, à la faveur d'enquêtes nationales menées au Canada, et sur des concentrations estimatives de la substance dans les aliments au Canada et aux États-Unis, en posant pour chaque groupe d'âge une dose journalière moyenne due à ces milieux (DHM, 1998). Bien qu'il existe des enquêtes nationales, les estimations des doses dues à l'eau potable se sont fondées sur les données de surveillance des provinces et des territoires, qui comportaient un nombre beaucoup plus grand d'échantillons sur une longue période. Ces données étaient également plus représentatives des sources d'alimentation en eau d'une proportion plus grande de la population et elles menaient à des estimations plus prudentes des doses, bien qu'elles aient été collectées et analysées au moyen de méthodes moins cohérentes, moins fiables et moins comparables que celles qui servent aux enquêtes nationales. On a aussi estimé pour les adolescents, les adultes et les personnes âgées la dose journalière moyenne de chloroforme absorbée par inhalation et par voie cutanée au cours de la douche (Santé Canada, 1999). On a aussi procédé à des estimations probabilistes de l'exposition de divers groupes d'âge de la population d'après la répartition des concentrations de chloroforme dans l'air extérieur, l'air intérieur et l'eau potable au Canada, à partir des mêmes sources que celles qui ont servi de base aux estimations déterministes. On a aussi posé que, pour ces milieux, la distribution des doses journalières propres à chaque groupe d'âge était log-normale (DHM, 1998). On a considéré qu'on ne disposait pas de données suffisantes pour établir des estimations probabilistes de l'exposition à partir de l'ingestion d'aliments ou de l'exposition par la douche (Santé Canada, 1999).

3.3.1.1 Estimations déterministes de l'exposition de la population générale au chloroforme

Au tableau 12, on présente les estimations ponctuelles de la dose journalière moyenne (par kilogramme de masse corporelle) pour six groupes d'âge, d'après ces données (section 2.3.2) et les valeurs de référence de la masse corporelle, du débit de l'inhalation et de la consommation journalière de nourriture et d'eau. On a ainsi estimé que la dose journalière moyenne variait de 0,6 à 10,3 µg/kg de m.c.. La valeur maximale de cette fourchette (c'est-à-dire 10,3 µg/kg de m.c.) concerne les nourrissons (jusqu'à 6 mois). Elle découle de l'hypothèse selon laquelle ces derniers sont exclusivement nourris au lait maternisé en poudre reconstitué avec de l'eau du robinet renfermant la concentration moyenne annuelle maximale de chloroforme (c'est-à-dire 89,4 µg/L), fondée sur les données des provinces et des territoires. Si l'on pose que, à la place, les nourrissons sont nourris avec des aliments prêts à servir renfermant les mêmes concentrations de chloroforme que les aliments des 5 autres groupes d'âge, la dose journalière moyenne estimative est très inférieure, allant de 0,2 à 1,1 µg/kg de m.c.; pour les 6 groupes d'âge, la dose journalière moyenne varie ensuite de 0,2 à 6,9 µg/kg de m.c., comme il est indiqué au tableau 12.

On a aussi estimé les limites supérieures de la dose journalière (par kilogramme de masse corporelle), d'après les concentrations maximales de chloroforme signalées dans l'air intérieur et l'air extérieur ainsi que dans l'eau potable au Canada, et d'après les concentrations maximales

TABLEAU 13 Limites supérieures de la dose journalière de chloroforme de la population générale

Milieu d'exposition	Limites supérieures des doses journalières (µg/kg de m.c.) dans divers groupes d'âge de la population générale					
	0 à 6 mois[1]	7 mois à 4 ans[2]	5 à 11 ans[3]	12 à 19 ans[4]	20 à 59 ans[5]	60+ ans et plus[6]
Air extérieur[7,8]	0,21	0,45	0,35	0,20	0,17	0,15
Air intérieur[9]	16,81	36,02	28,08	15,97	13,72	11,92
Nourriture[10]	–[11]	2,87	2,36	1,58	1,25	0,89
Eau[12]	130,611	55,28	43,43	24,73	25,90	27,20
TOTAL PARTIEL	147,6	94,62	74,22	42,48	41,04	40,16
Inhalation et absorption cutanée dues à une douche quotidienne[13]				55,64	46,61	45,90

[1] Par hypothèse, pesant 7,5 kg et, journellement, respirant 2,1 m³ d'air et consommant 0,3 L d'eau potable sous toutes ses formes dans les aliments prêts à servir (DHM, 1998).

[2] Par hypothèse, pesant 15,5 kg et, journellement, respirant 9,3 m³ d'air et consommant 0,7 L d'eau potable sous toutes ses formes (DHM, 1998).

[3] Par hypothèse, pesant 31,0 kg et, journellement, respirant 14,5 m³ d'air et consommant 1,1 L d'eau potable sous toutes ses formes (DHM, 1998).

[4] Par hypothèse, pesant 59,4 kg et, journellement, respirant 15,8 m³ d'air et consommant 1,2 L d'eau potable sous toutes ses formes (DHM, 1998).

[5] Par hypothèse, pesant 70,9 kg et, journellement, respirant 16,2 m³ d'air et consommant 1,5 L d'eau potable sous toutes ses formes (DHM, 1998).

[6] Par hypothèse, pesant 72,0 kg et, journellement, respirant 14,3 m³ d'air et consommant 1,6 L d'eau potable sous toutes ses formes (DHM, 1998).

[7] D'après l'hypothèse que tous les groupes d'âge passent 3 heures par jour à l'extérieur (DHM, 1998).

[8] D'après la concentration moyenne maximale sur 24 heures mesurée dans l'ensemble de données du RNSPA (c'est-à-dire 5,99 µg/m³ à l'emplacement 100127 du réseau, en 1992). Ces données sont de Dann (1998).

[9] D'après la concentration moyenne maximale sur 24 heures de chloroforme dans l'air intérieur (c'est-à-dire 68,6 µg/m³) de 754 maisons de 9 provinces du Canada (Concord Environmental Corporation, 1992).

[10] Les estimations des doses de chloroforme par ingestion de nourriture se fondent sur la moyenne arithmétique de la consommation journalière par habitant (g/j) de la DHM (1998) et les concentrations maximales de chloroforme dans 131 produits alimentaires analysés au Canada et aux États-Unis. Dans le reste des produits alimentaires, on pose que la concentration de chloroforme est nulle. On pose que les nourrissons mangent uniquement de la nourriture prête à servir renfermant la concentration maximale de chloroforme, tout comme les 6 autres groupes d'âge.

[11] On pose que les nourrissons sont nourris exclusivement au lait maternisé; l'estimation de la dose journalière totale des nourrissons par ingestion de nourriture et d'eau est de 130,6 g/kg de m.c.. Si on pose que les nourrissons ne sont nourris que d'aliments prêts à servir, la quantité journalière moyenne estimative absorbée d'eau du robinet sous toutes ses formes est de 0,3 L/j. D'après cette hypothèse, la dose journalière totale des nourrissons par ingestion d'aliments et d'eau est de 51,2 µg/kg de m.c.. Si on pose que les nourrissons sont nourris exclusivement au sein à raison de, au maximum, 1,033 L/j (DHM, 1998) renfermant 65 µg de chloroforme/L (Erickson *et al.*, 1980), la dose journalière totale estimative par ingestion de nourriture et d'eau est de 8,95 µg/kg de m.c..

[12] Les estimations de la dose de chloroforme par ingestion d'eau potable se fondent sur la consommation journalière moyenne d'eau du robinet sous toutes ses formes de la DHM (1998) et sur la concentration maximale de chloroforme dans l'eau potable au Canada (c'est-à-dire 1 224 µg/L, en Alberta) parmi les données des provinces et des territoires. L'eau du robinet sous toutes ses formes comprend l'eau servant à la préparation des boissons.

[13] D'après l'hypothèse de Benoit *et al.* (1998) selon laquelle la moyenne annuelle de l'ingestion combinée de chloroforme par inhalation et par voie cutanée au cours d'une douche de 10 minutes équivaut à la dose prise par ingestion de 2,7 L d'eau froide du robinet de même source. On pose que cette eau renferme la concentration signalée maximale de chloroforme dans l'eau potable au Canada (c'est-à-dire 1 224 µg/L, comme il est décrit dans la note 12).

signalées dans les aliments au Canada et/ou aux États-Unis. Ces estimations se fondent également sur les valeurs de référence de la masse corporelle, de la quantité inhalée et de la consommation (quotidienne) d'aliments et d'eau (DHM, 1998) et elles sont présentées pour 6 groupes d'âge au tableau 13. L'estimation des limites supérieures de la dose journalière varie ainsi de 40 à 95 µg/kg de m.c.. On pose que les nourrissons n'absorbent que des aliments prêts à servir et que leur consommation moyenne journalière d'eau du robinet totalise 0,3 L

(DHM, 1998). Si l'on pose plutôt que les nourrissons sont exclusivement nourris au lait maternisé en poudre reconstitué avec de l'eau du robinet, renfermant la concentration maximale signalée au Canada (c'est-à-dire 1 224 µg/L), la limite supérieure estimative de la dose journalière totale absorbée par les nourrissons est plus du double (c'est-à-dire 147,6 µg/kg de m.c., 130,6 µg/kg de m.c. étant dus à l'eau du robinet).

La contribution de l'air extérieur à la dose journalière totale moyenne estimative (voir le tableau 12) est considérablement inférieure à celle de l'air intérieur, des aliments et de l'eau, chacune de ces dernières contributions étant à peu près égales. La contribution de l'air extérieur et de la nourriture à l'estimation de la limite supérieure de la dose journalière totale (voir le tableau 13) est considérablement inférieure à la contribution de l'air intérieur et de l'eau du robinet. D'après ces estimations déterministes, la principale voie d'exposition de la population générale du Canada au chloroforme est l'air intérieur et l'eau du robinet. Il est évident, aussi, d'après ces estimations déterministes, que la dose journalière moyenne attribuable à une seule douche quotidienne de 10 minutes peut excéder la dose attribuable à toutes les autres voies d'exposition.

3.3.1.2 Estimations probabilistes de l'exposition de la population générale au chloroforme

On a obtenu, au moyen d'un tableur Excel[MC] (Microsoft Corporation, 1997) utilisant Crystal Ball[MC] (Decisioneering, Inc., 1996) les estimations probabilistes de la dose journalière de chloroforme absorbée par 6 groupes d'âge de la population générale au Canada. On a posé une distribution log-normale des masses corporelles des groupes d'âge ainsi que des débits d'inhalation de l'air et de consommation de l'eau du robinet, valeurs caractérisées par leurs moyennes géométriques et leurs écarts-types (DHM, 1998). On pose une distribution normale des heures passées chaque jour à l'extérieur, caractérisées par une moyenne arithmétique et un écart-type de 3,0 ± 2,0 h (DHM, 1998) et tronquée à 0 et à 9 h. La même distribution est posée pour chacun des groupes d'âge (Santé Canada, 1999).

On a élaboré deux scénarios pour estimer la dose journalière due à l'exposition au chloroforme dans l'air extérieur, l'air intérieur et l'eau du robinet. Dans un scénario de l'exposition de la population générale, on a posé les distributions suivantes de concentrations : pour l'air extérieur, celle du chloroforme dans l'air de 8 807 échantillons prélevés dans les années 1990, dans le cadre du PNSPA (Dann, 1998); pour l'air intérieur, la moyenne géométrique et l'écart-type estimatifs d'une distribution, posée comme log-normale, du chloroforme dans l'air intérieur de 754 maisons canadiennes (Concord Environmental Corporation, 1992; Santé Canada, 1999); pour l'eau du robinet, la distribution du chloroforme dans l'eau potable traitée de 6 607 échantillons, d'après les données provinciales et territoriales.

Dans un scénario de l'exposition raisonnablement la plus pessimiste, on a posé les distributions suivantes de concentrations : pour l'air extérieur, celle du chloroforme dans l'air de 800 échantillons des années 1990, prélevés en 4 emplacements contigus à d'importantes routes, dans le cadre du PNSPA (Dann, 1998); pour l'air intérieur, de nouveau la moyenne géométrique et l'écart-type estimatifs d'une distribution posée comme log-normale des concentrations de chloroforme dans l'air intérieur de 754 maisons canadiennes (Concord Environmental Corporation, 1992; Santé Canada, 1999), puisque ces données ne permettaient pas de définir un sous-ensemble de concentrations utilisable dans ce scénario; pour l'eau du robinet, la distribution du chloroforme dans 2 597 échantillons d'eau potable traitée, d'après les données du Manitoba et de l'Alberta, uniquement où les concentrations signalées étaient maximales.

À l'aide de deux méthodes d'échantillonnage (c'est-à-dire la méthode aléatoire de Monte Carlo et l'hypercube latin), on a fait tourner cinq fois les simulations de 10 000 essais, afin d'évaluer la reproductibilité des paramètres estimés. Dans le scénario de la population moyenne, les 95^{e} percentiles de la distribution des doses journalières inhalées et ingérées (par l'eau potable) de 5 groupes d'âge

de la population générale (c'est-à-dire de 0,5 an à 60 ans et plus) varient de 4,9 à 12,9 µg/kg de m.c. (Santé Canada, 1999). On a obtenu des estimations semblables à partir de chacune des deux méthodes d'échantillonnage. Les écarts-types relatifs (pour $n = 5$ simulations de 10 000 essais chacun) des estimations des percentiles supérieurs de la dose n'ont pas dépassé 5 %, signe d'un haut degré de reproductibilité.

Dans le scénario raisonnablement le plus pessimiste, les 95e percentiles de la distribution des doses journalières inhalées et ingérées (par l'eau potable) de 5 groupes d'âge de la population générale (c'est-à-dire de 0,5 an à 60 ans et plus) varient de 7,0 à 19,1 µg/kg de m.c. (Santé Canada, 1999). On a obtenu des estimations semblables à partir de chacune des deux méthodes d'échantillonnage. Les écarts-types relatifs (pour $n = 5$ simulations de 10 000 essais chacun) des estimations des percentiles supérieurs de la dose n'ont pas dépassé 7 %, signe d'un haut degré de reproductibilité.

Pour les deux scénarios (exposition de la population et scénario raisonnablement le plus pessimiste) on n'a pas pu arriver à des estimations probabilistes pour le sixième groupe d'âge (c'est-à-dire de la naissance à 0,5 an), en raison des données limitées sur la dose journalière d'eau du robinet sous toutes ses formes absorbée par les nourrissons (DHM, 1998).

3.3.2 Caractérisation du danger

Comme on l'a mentionné dans la section 2.4.4, les données disponibles sur la toxicité du chloroforme pour les êtres humains contribuent à élucider cette toxicité, dans la mesure où l'organe cible des populations exposées de façon professionnelle à de fortes concentrations est semblable à celui des animaux de laboratoire (c'est-à-dire le foie).

La preuve montre que le chloroforme peut être cancérogène uniquement à des concentrations provoquant des lésions prodromiques obligatoires de la cytotoxicité durable et une réaction persistante de régénération prolifératives. Pour des raisons d'uniformité avec les autres évaluations et pour faciliter la présentation, les effets cancérogènes sont considérés séparément des effets non cancérogènes, bien que l'on reconnaisse que, d'après le mode d'action, ils sont intimement imbriqués.

3.3.2.1 Cancer

Comme il a été décrit dans la section 2.4.3.7, on dispose d'une masse considérable d'informations sur le mode potentiel de déclenchement des tumeurs hépatiques et rénales par le chloroforme. Cela comprend toute une gamme d'études du métabolisme. En outre, bien qu'il n'existe pas d'essais biologiques de détermination du cancer ayant englobé une gamme de paramètres intermédiaires, on a examiné la réaction prolifératives dans les organes cibles dans de nombreuses enquêtes ultérieures après exposition par des régimes semblables à ceux des études à long terme. On a aussi réexaminé l'histopathologie de l'organe cible dans l'une des études les plus critiques (Hard *et al.*, sous presse). Ces données nouvelles visaient à examiner principalement le mode hypothétique de déclenchement des tumeurs chez les rongeurs selon lequel les étapes prodromiques obligatoires du cancer sont : (1) la métabolisation du chloroforme par la population des cellules cibles; (2) le déclenchement d'une cytotoxicité durable par les métabolites; (3) ultérieurement, la prolifération persistante de cellules régénératives.

La métabolisation du chloroforme en phosgène, due à la voie oxydative qui prédomine quand les expositions sont faibles, serait le principal facteur de toxicité durable et des proliférations persistantes qui en résultent et qui, pose-t-on comme hypothèse, mènent à une probabilité accrue de mutations cellulaires spontanées puis au cancer. Les mesures de la cytotoxicité englobent les effets hispathologiques

et la libération d'enzymes hépatiques ainsi que les indices de marquage employés comme substituts de la prolifération des cellules régénératives.

Le chloroforme déclenche des tumeurs dans le foie et le rein des souris et des tumeurs dans le rein des rats. Bien que les modes hypothétiques de déclenchement de ces tumeurs soient semblables, la preuve varie considérablement. C'est pourquoi on les abordera séparément.

On a observé des tumeurs hépatiques chez les souris B6C3F1 gavées par des bols à l'huile de maïs (NCI, 1976), mais non après administration des mêmes doses journalières dans l'eau potable (Jorgenson *et al.*, 1985). Que la dose soit déterminante pour les lésions tissulaires (c'est-à-dire qu'elle soit plus importante après gavage par des bols qu'après administration continue), cela correspond au mode proposé de déclenchement des tumeurs. Les doses auxquelles on a observé des tumeurs après administration dans l'huile de maïs, au cours de l'essai biologique de détermination du cancer, correspondent, dans les études à court terme, à la prolifération soutenue de cellules dans le foie de la souche exposée de la même façon (Larson *et al.*, 1994c; Pereira, 1994; Melnick *et al.*, 1998). On n'a pas observé d'augmentation soutenue de la réaction proliférative après ingestion, par l'eau potable, de concentrations qui n'ont pas augmenté l'incidence des tumeurs hépatiques dans l'essai biologique à long terme (Larson *et al.*, 1994a).

L'incidence et la gravité de la nécrose hépathique chez la souris ont été reliées au degré de liaison covalente des métabolites du chloroforme avec les protéines des tissus. Soulignent le lien entre la métabolisation et la toxicité le fait que les liens covalents soient situés dans les lésions nécrotiques et le fait que l'on puisse faire varier de façon prévisible la réaction toxique par traitement préalable avec des inducteurs ou des inhibiteurs du métabolisme « médié » par le cytochrome P450, plus spécifiquement le CYP2E1. Dernièrement, on a obtenu une preuve convaincante que ce sont les métabolites oxydants qui, spécifiquement, prédominent aux faibles concentrations et provoquent la cytotoxicité dans le foie des souris. Cela comprend l'observation d'une corrélation directe entre la liaison aux groupements polaires de tête des molécules phospholipidiques (causée par les métabolites oxydants) et la liaison aux protéines dans le foie de la souche de souris chez laquelle on a observé des tumeurs (Ade *et al.*, 1994). De récentes études avec des souris CYP2E1 *null* prouvent de façon particulièrement convaincante le rôle du CYP2E1 dans l'induction des tumeurs hépatiques des souris. On n'a pas observé de cytotoxicité ni d'hyperproduction cellulaire dans le foie de deux souches de souris CYP2E1 *null* (souches Sv/129 et B6C3F1) à une concentration qui a provoqué des lésions hépatiques graves chez le type sauvage des deux souches (Constan *et al.*, 1999). Il existe une association constante entre la répartition du CYP2E1, la métabolisation du chloroforme, les formes de liaison covalente dans les tissus et les atteintes toxiques aux hépatocytes de souris.

La concordance entre la métabolisation en intermédiaires réactifs, la cytotoxicité, les proliférations régénératives et la formation de tumeurs dans le foie des souris est donc établie de façon très convaincante. De fait, toute une masse d'informations révèle un rapport entre l'augmentation de la réaction proliférative soutenue et la présence de néoplasies hépatiques dans la souche chez laquelle on a observé des tumeurs (souris B6C3F1).

Le chloroforme provoque aussi des tumeurs rénales chez les souris BDF1, après inhalation (Yamamoto, 1996) et chez les souris ICI gavées à la pâte dentifrice (Roe *et al.*, 1979), bien que l'incidence des tumeurs soit moindre que celle des tumeurs hépatiques. La réaction dépend de la souche et du sexe, se manifestant uniquement chez les mâles.

La preuve d'une concordance entre la métabolisation en intermédiaires réactifs, la cytotoxicité, les proliférations régénératives et la formation de tumeurs dans le rein des souris,

bien qu'elle soit concluante, elle n'est pas aussi robuste que pour le foie des souris, principalement en raison du nombre plus limité de données disponibles sur la réaction prolifération accrue et soutenue dans les souches chez lesquelles on a observé des tumeurs. De fait, ces données se limitent à une seule étude avec des souris BDF1, chez qui on a observé une augmentation de l'indice de marquage dans les reins des mâles, mais non des femelles, à des concentrations qui avaient provoqué des tumeurs rénales chez cette souche dans l'essai biologique à long terme par inhalation (Templin *et al.*, 1996c; Yamamoto, 1996). Les données disponibles concernant la relation entre les proliférations cellulaires soutenues et la formation de tumeurs rénales dans une autre souche (B6C3F1) de souris montrent que la réaction prolifération soutenue n'est pas toujours associée aux tumeurs. Chez cette souche, on a observé, dans des études à court terme, des réactions proliférations soutenues à des doses auxquelles on n'a pas observé de tumeurs rénales dans les essais biologiques de détermination du cancer pertinents après gavage à l'huile de maïs et ingestion d'eau potable (NCI, 1976; Jorgenson *et al.*, 1985; Larson *et al.*, 1994a, c).

Chez les souris, la liaison covalente du chloroforme aux protéines rénales et aux microsomes est corrélée au degré de nécrose des tubes rénaux, les écarts de sensibilité à la néphrotoxicité, selon la souche et le sexe, correspondant à la capacité du rein de métaboliser le chloroforme. Comme pour le foie, des preuves récentes et convaincantes montrent que ce sont les métabolites oxydants qui, précisément, prédominent à faible concentration et provoquent la cytotoxicité dans le rein des souris. Cela comprend l'observation d'une corrélation directe entre la liaison aux groupements polaires de tête des molécules phospholipidiques (causée par les métabolites oxydants) et la liaison aux protéines du rein des souris DBA/2J (Ade *et al.*, 1994). Des études récentes chez les souris CYP2E1 *null* apportent des preuves particulièrement convaincantes du rôle du CYP2E1 dans la formation de tumeurs rénales chez les souris. On n'a pas observé de cytotoxicité ni de proliférations cellulaires dans le rein de deux souches de souris CYP2E1 null (souches Sv/129 et B6C3F1) à une concentration qui avait provoqué des lésions hépatiques graves chez leur type sauvage (Constan *et al.*, 1999).

La preuve du mode hypothétique de déclenchement des tumeurs dans le rein des rats est considérablement moins convaincante que la preuve accumulée sur le foie et le rein des souris, en raison, principalement, des données limitées que l'on possède sur les paramètres intermédiaires dans la seule souche (Osborne-Mendel) chez laquelle on a observé une incidence accrue de tumeurs rénales. Ces augmentations ont été signalées après gavage à l'huile de maïs et ingestion d'eau potable (NCI, 1976; Jorgenson *et al.*, 1985). On a aussi relevé peu de données sur le rapport entre la métabolisation du chloroforme et les lésions qui se produisent dans le rein des rats. Chez les rats F344, on a observé dans des études à court terme, une augmentation soutenue de la réaction prolifération, après administration de doses semblables à celles qui ont provoqué des tumeurs chez les rats Osborne-Mendel par gavage à l'huile de maïs, mais non après ingestion d'eau potable (Larson *et al.*, 1995a,b). Cependant, aucun essai biologique n'a porté sur l'ingestion chez cette souche, pour comparaison directe avec ces résultats. On a observé des augmentations soutenues de l'indice de marquage dans les tubes proximaux de rats F344 exposés à des doses journalières de 30 ppm (147 mg/m^3) et plus, ainsi qu'à des doses de 90 ppm (441 mg/m^3) et plus, 5 jours par semaine (Templin *et al.*, 1996b). Cependant, on n'a pas observé d'augmentation de l'incidence des tumeurs rénales chez cette souche exposée 5 jours par semaine à jusqu'à 90 ppm (441 mg/m^3) dans le seul essai biologique de détermination du cancer par inhalation (Yamamoto, 1996).

D'après des études effectuées principalement sur des rats F344, chez qui on n'a pas décelé de tumeurs, un mode d'action est donc plausible pour expliquer la cancérogénicité observée dans le rein, dans l'essai biologique de

détermination du pouvoir cancérogène chez les rats Osborne-Mendel, d'après la cytotoxicité et la régénération des cellules des tubes. Dans le cas des rats Osborne-Mendel, les résultats des analyses refaites sur les tissus rénaux d'origine (Hard et Wolf, 1999; Hard *et al.*, sous presse) tirés de l'essai biologique sur l'eau potable (Jorgenson *et al.*, 1985) et l'étude par gavage (NCI, 1976) ont été critiques. Ils appuient fortement l'affirmation selon laquelle la formation de ces tumeurs concorde avec l'hypothèse selon laquelle des lésions soutenues aux cellules des tubes proximaux sont une condition préalable obligatoire des tumeurs provoquées par le chloroforme.

Dans tous les cas où elles ont été étudiées, on a donc observé une cytotoxicité et des proliférations cellulaires soutenues dans le foie et le rein des mêmes souches de souris et de rats exposés semblablement, dans des études à court terme, à des concentrations ou à des doses qui ont provoqué la formation de tumeurs dans ces organes, dans des essais biologiques de détermination du cancer. Cependant, l'inverse n'est pas toujours vrai. Parfois, dans des études à court terme, on n'a pas observé de tumeurs, en dépit de l'augmentation soutenue des lésions, puis de proliférations résultantes, chez la même souche exposée de la même manière à des concentrations semblables, c'est-à-dire des lésions rénales chez les souris B6C3F1 et les rats F344. Ces résultats confortent l'hypothèse selon laquelle, lorsque le chloroforme est la cause de tumeurs, les étapes prodromiques obligatoires sont la toxicité et l'hyperplasie de réparation. On ne s'attendrait pas nécessairement à la formation de tumeurs chaque fois qu'il y a augmentation de la multiplication des cellules. Les divers facteurs de sensibilité qui engendrent des tumeurs après manifestation de la cytotoxicité appartiennent en propre aux tissus et ils varient probablement d'une espèce à l'autre et d'une souche à l'autre. Par exemple, malgré la toxicité patente et la prolifération accrue et soutenue des cellules du tissu épithélial du nez des rats et des souris, on n'y a observé aucune tumeur dans aucune étude des effets chroniques, y compris l'essai biologique par inhalation dans lequel on a soigneusement évalué les tissus du nez (Yamamoto, 1996).

Les organes dans lesquels on observe une cytotoxicité et des lésions prolifératives provoquées par le chloroforme (foie, rein et voies nasales) sont bien corrélés par la répartition du CYP2E1, tant chez l'espèce que d'une espèce à l'autre (Löfberg et Tjälve, 1986). Cette constance de la réponse au chloroforme, d'une espèce à l'autre et d'un organe à l'autre, appuie la conclusion selon laquelle la néoplasie provoquée par le chloroforme dépend de la cytotoxicité à laquelle s'ajoute la prolifération régénérative des cellules. Le confortent en outre la prépondérance considérable de la preuve selon laquelle le chloroforme n'est pas génotoxique, de même que la preuve, non convaincante, d'une réactivité directe avec l'ADN. En raison principalement du peu de données disponibles, on ne peut cependant pas nier une faible génotoxicité chez le rat, qui diminue quelque peu la prépondérance de la preuve chez cette espèce, même si on ne sait pas si elle peut résulter d'effets secondaires sur l'ADN.

Les modalités de la cancérogenèse que l'on a posées par hypothèse pour le chloroforme sont en conformité avec l'ensemble de la preuve, toujours croissante, selon laquelle la prolifération prolongée des cellules régénératives peut, biologiquement, enclencher le mécanisme de la cancérogenèse d'origine chimique. De nombreux articles ont été consacrés à la question, y compris ceux d'Ames et Gold (1990, 1996), de Cohen et Ellwein (1990, 1991, 1996), de Preston-Martin *et al.* (1990), d'Ames *et al.* (1993), de Tomatis (1993), de Cohen (1995), de Cunningham et Matthews (1995), de Butterworth (1996), de Farber (1996) et de Stemmermann *et al.* (1996). L'hyperproduction de cellules peut mener à une fréquence accrue de dommages génétiques spontanés, soit par le fait de réplications infidèles de l'ADN ou de la conversion accrue de modifications endogènes de l'ADN en modifications génétiques héritables (Cohen et Ellwein, 1990, 1991, 1996; Ames *et al.*, 1993; Cohen, 1995). En outre, pendant les périodes de subdivision cellulaire, d'éventuelles modifications non mutagènes héritables du génome peuvent mener à des modifications de l'expression génétique, ce qui contribue à la cancérogenèse

(U.S. EPA, 1996b). L'opinion selon laquelle la prolifération des cellules est un facteur de risque dans la cancérogenèse n'est pas universellement reçue, parce que l'on ne peut pas toujours démontrer une correspondance stricte entre le renouvellement accru des cellules et la réaction cancérogène (Melnick, 1992; Farber, 1996). Cependant, comme il est indiqué ci-dessus, en raison de l'interaction complexe des facteurs participant au processus de la cancérogenèse, il n'y a pas lieu de se surprendre que les mesures ponctuelles de la prolifération des cellules ne révèlent pas toujours une corrélation univoque. Parmi les facteurs à considérer, il y a la cinétique de la formation d'adduits de l'ADN et de leur réparation, l'équilibre entre la prolifération des cellules, leur différenciation et leur mort, la prolifération dans le groupe des cellules cibles, comparativement aux cellules non cibles et les conséquences de la toxicité manifeste pour les tissus.

Même si les preuves selon lesquelles le chloroforme agit principalement par les effets cytotoxiques du phosgène et d'autres produits d'oxydation sont assez convaincantes, on a aussi pris en considération plusieurs autres possibilités dans lesquelles la mutagénicité pourrait jouer un rôle. L'une de ces possibilités est que les effets du chloroforme sont un dosage des effets de ses métabolites issus de voies oxydatives et réductrices contribuant à la toxicité et à la cancérogénicité. Cependant, plusieurs observations appuient fortement le rôle prédominant des voies oxydatives dans la toxicité du chloroforme et accordent très peu de probabilité à un rôle important de la métabolisation réductrice. Premièrement, la combinaison aux macromolécules, après administration de chloroforme, ne concerne qu'une proportion très faible de la dose administrée. Deuxièmement, les mécanismes d'action reliés à la nature de la lésion nécrotique, l'évolution chronologique des lésions après l'administration de doses uniques et les différences entre les lésions cumulatives consécutives à des expositions multiples sont très différents dans le cas du chloroforme et du tétrachlorure de carbone, la voie réductrice de ce dernier (passant par la formation de radicaux libres) étant cause de toxicité. En outre, le tétrachlorure de carbone, qui est en grande partie métabolisé en un radical libre, n'est pas lui-même mutagène. D'après ces considérations, on a conclu que les radicaux libres ne jouent pas un rôle important dans la toxicité ou la cancérogénicité du chloroforme.

Une autre possibilité est que des voies mineures, associées à la conjugaison du glutathion, produisent des métabolites mutagènes, comme ce serait le cas, croit-on, avec le dichlorométhane. Cependant, il existe peu de preuves de l'importance de ces voies pour le chloroforme. Dans les études sur des souches d'épreuve de *Salmonella* avec la glutathion-transférase T1-1 insérée dans le génome bactérien et exprimé au cours de l'essai, on a observé une augmentation légère (moins que son doublement) de l'activité mutagène avec l'administration de très fortes doses de chloroforme, même si les témoins positifs avec le chlorure de méthylène et le bromochlorométhane ont donné des réactions beaucoup plus fortes (Pegram *et al.*, 1997). Aucun de ces deux autres modes d'action potentiels ne jouerait, croit-on, un rôle significatif dans la toxicité et la cancérogénicité observées du chloroforme, bien qu'il soit souhaitable de pousser plus avant les recherches sur la faible génotoxicité de la substance pour le rat.

Bref, le chloroforme a provoqué la formation de tumeurs hépatiques chez des souris et de tumeurs rénales chez des souris et des rats. La prépondérance de la preuve de la génotoxicité, la spécificité à l'égard du sexe et de la souche ainsi que la concordance de la cytotoxicité, des proliférations régénératives et des tumeurs, tout cela conforte l'hypothèse selon laquelle une cytotoxicité marquée coïncidant avec une période de prolifération cellulaire soutenue représente probablement un mécanisme secondaire de déclenchement des tumeurs après exposition au chloroforme. Cela correspond à la relation dose/réponse non linéaire de déclenchement des tumeurs. Cette cytotoxicité est principalement

reliée aux vitesses d'oxydation du chloroforme en intermédiaires réactifs, principalement le phosgène et l'acide chlorhydrique. La prépondérance de la preuve pour ce mode d'action est maximale pour ce qui concerne les tumeurs hépatiques et rénales chez les souris, mais elle est moindre pour ce qui concerne les tumeurs rénales chez les rats.

3.3.2.2 Effets non néoplasiques

Les effets observés le plus souvent aux concentrations ou aux doses minimales après exposition répétée au chloroforme chez les rats et les souris sont la cytotoxicité et la prolifération régénérative. Comme il en a été question à l'égard du cancer, les organes cibles sont le foie (région centrolobulaire) et le rein (cortex). En outre, le chloroforme a provoqué des lésions nasales chez les rats et les souris exposés par inhalation et ingestion aux concentrations ou aux doses minimales.

On a signalé moins souvent des effets sur les systèmes hématologique, neurologique et immunologique, et seulement à des concentrations supérieures à celles qui ont été signalées comme entraînant des effets sur le foie, le rein et le nez. On n'a pas signalé d'effets tératogènes. Les effets sur le développement et la fonction de reproduction ont été limités à ceux qui sont observés le plus souvent à des doses ayant provoqué d'autres manifestations de toxicité systémique, dans les mêmes études, principalement des effets hépatiques. Ces effets ont aussi été observés à des doses supérieures aux doses minimales qui, dans d'autres études, ont été signalées comme provoquant des effets sur le foie, le rein ou le nez.

3.3.3 Analyses exposition/réponse

Même si l'organe cible des populations exposées professionnellement à de fortes concentrations de chloroforme est semblable à celui des animaux de laboratoire (c'est-à-dire le foie), les concentrations auxquelles surviennent les effets (c'est-à-dire dysfonctionnement et nécrose) sont mal indiquées et ne conviennent pas à la caractérisation significative de la relation exposition/réponse.

3.3.3.1 Cancer

Les données disponibles correspondent à un mode d'action de la cancérogénicité du chloroforme qui est une conséquence secondaire de la cytotoxicité et de la prolifération réparatrice des cellules qui lui fait suite et qui, ensemble, sont provoquées par les métabolites oxydants. En conséquence, lorsque le chloroforme provoque des tumeurs, on considère que les étapes prodromiques obligatoires sont sa métabolisation oxydative, la cytotoxicité durable et l'hyperplasie réparatrice persistante. D'après ce mode d'action, l'approche optimale à la quantification de la relation exposition/réponse procéderait comme suit en vue d'une comparaison avec l'exposition estimative des populations humaines, afin de tirer des conclusions sur le caractère toxique de la substance au sens de l'alinéa 64*c*) de la LCPE 1999 : on pourrait analyser les données sur les manifestations prodromiques non cancéreuses (cytotoxicité et prolifération régénérative) tirées du sacrifice des sujets avant la fin de l'essai biologique visant à déterminer les effets cancérogènes critiques, en tenant compte de la proportion ou de la quantité de métabolites oxydants produits par unité de volume de tissu dans l'organe déterminant.

Chez les souris (mâles et femelles), on a provoqué la formation de tumeurs du foie uniquement par l'administration de bols à l'huile de maïs (NCI, 1976), ou à des concentrations létales (pour les souris mâles et femelles) après inhalation (Yamamoto, 1996). On a signalé des tumeurs rénales chez les souris mâles après ingestion d'un excipient à base de pâte dentifrice (Roe *et al.*, 1979) ou après inhalation (Yamamoto, 1996), mais, dans ce dernier cas, à des concentrations provoquant une nécrose grave du rein et une létalité aiguë. On a observé toutefois des tumeurs rénales chez les rats, dans une étude

pertinente et appropriée, dans laquelle la voie et la forme d'exposition étaient semblables à celles auxquelles sont exposés des humains (c'est-à-dire exposition continue par l'eau potable) [Jorgenson *et al.*, 1985].

L'essai biologique critique de détermination du pouvoir cancérogène en vue de la quantification de la relation exposition/réponse pour cette évaluation est donc celle de Jorgenson *et al.* (1985). Malheureusement, dans cet essai biologique, on n'a recueilli aucune donnée qui pourrait servir de base à cette quantification pour les lésions prodromiques telles que la cytotoxicité ou l'hyperplasie régénérative. Cependant, on a réexaminé récemment une certaine proportion des lames de tissus prélevés chez des groupes exposés à plusieurs doses (Hard et Wolf, 1999; Hard *et al.*, sous presse) [section 2.4.3.4]. Si ce réexamen a confirmé l'existence d'altérations histopathologiques confortant l'hypothèse selon laquelle la cytotoxicité des tubes et l'hyperplasie régénérative soutenues menaient à la formation de tumeurs des tubes rénaux, les données qui se prêtaient à la quantification de la relation exposition/réponse dans cette enquête étaient limitées, mais permettent une comparaison brute[5].

De nombreuses recherches subséquentes à court terme ont porté sur la réaction prolifératives du foie et du rein de diverses souches de souris et de rats exposées à des doses et à des concentrations de chloroforme semblables à celles qui avaient été administrées dans les essais biologiques de détermination du cancer dans lesquels on a observé des tumeurs (section 2.4.3.7.3). Cependant, dans le cas des tumeurs rénales, la plupart de ces recherches ont utilisé le rat F344 plutôt que le rat Osborne-Mendel, chez qui on avait observé l'augmentation de l'incidence des tumeurs rénales.

Les données limitées dont on dispose montrent que la réaction prolifératives chez le rat F344 ne convient pas comme substitut de la caractérisation de la relation exposition/réponse pour un paramètre intermédiaire des tumeurs rénales chez le rat Osborne-Mendel. Par exemple, il n'existe aucun signe de variation propre au sexe de la réponse prolifératives dans le rein des rats F344 (Larson *et al.*, 1995a, b), bien que l'augmentation des tumeurs rénales chez les rats Osborne-Mendel soit propre au sexe (c'est-à-dire limitée aux mâles). En outre, dans les études de la métabolisation chez les rats F344, l'activation intrarénale par le cytochrome P450 n'est pas entrée en jeu comme facteur déterminant de la néphrotoxicité (Smith *et al.*, 1985). Les données dont on dispose ne conviennent pas non plus à la caractérisation de la sensibilité relative des deux souches à la cytotoxicité. La seule étude ayant examiné la réaction prolifératives chez les rats Osborne-Mendel (Templin *et al.*, 1996a) a conclu que ces rats étaient à peu près aussi sensibles que les rats F344 aux lésions rénales provoquées par le chloroforme, d'après une comparaison faite deux jours après une seule administration par gavage. Cependant, à une dose journalière beaucoup plus faible chez le rat Osborne-Mendel (10 mg/kg de m.c.) que chez le rat F344 (90 mg/kg de m.c.), on a observé une augmentation statistiquement significative de l'indice de marquage. Cette dernière observation peut avoir découlé de la faible valeur observée chez les témoins des rats Osborne-Mendel, signe de l'inadéquation intrinsèque de ces données pour caractériser les variations de sensibilité des deux souches. Les résultats de cette étude sont utilisables, cependant, dans la mesure où ils ne sont pas incompatibles avec un mode d'action tumorigène faisant appel à la régénération des cellules des tubes des rats Osborne-Mendel.

Comme les données quantitatives sur l'incidence des lésions prodromiques du cancer dans la souche à laquelle on s'intéresse ne

[5] Dans les lames provenant de sujets sacrifiés à 2 ans, l'incidence des altérations histologiques indicatrices de lésions aux tubes était de 0, de 0, de 50 et de 100 % chez les témoins et les groupes exposés aux doses de 400, de 900 et de 1 800 mg/L, respectivement.

permettent pas de caractériser significativement la relation exposition/réponse, on a calculé à cette fin une concentration tumorigène, d'après l'incidence des adénomes et des adénocarcinomes des cellules des tubes dans l'essai biologique de Jorgenson *et al.* (1985) [section 2.4.3.4].

Compte tenu de la prépondérance de la preuve du rôle des métabolites oxydants dans le déclenchement des lésions nécessaires et des tumeurs qui en résultent, on exprime de façon optimale la relation dose/réponse (cancer) du chloroforme en fonction des quantités ou de la vitesse de formation des métabolites réactifs dans le tissu cible. Ces vitesses ont été estimées sur le plan pharmacocinétique, d'après des modèles englobant des paramètres précis, reliés à l'intensité du métabolisme, aux affinités des enzymes et à la répartition des enzymes dans les tissus (section 2.4.3.7.2).

On considère comme convenable la caractérisation de la relation exposition/réponse (cancer) découlant de l'exposition au chloroforme dans le contexte des vitesses de formation des métabolites réactifs dans le tissu cible, vu le caractère suffisant de la preuve à l'appui des hypothèses suivantes, inhérentes à la modélisation pharmacocinétique :

1. Chez les animaux de laboratoire et chez l'espèce humaine, la métabolisation du chloroforme par le CYP2E1 produit le métabolite réactif critique qu'est le phosgène.

2. La capacité de produire le phosgène et des hydrolysats de ce dernier détermine les régions tissulaires qui, dans le foie et le rein, sont sensibles à la cytotoxicité du chloroforme.

3. Cette relation dose/effet est constante à l'intérieur d'un tissu, chez le même sexe et pour la voie d'administration et elle peut aussi être constante pour l'espèce.

Bien que l'on ait construit plusieurs modèles pharmacocinétiques animaux pour le chloroforme par le passé, aucun volet ne s'appliquait à l'espèce humaine. Les résultats présentés ici découlent du modèle animal « hybride » du Groupe d'experts de l'ILSI (ILSI, 1997), qui a été révisé pour la présente évaluation et développé pour en permettre l'élargissement à l'espèce humaine (section 2.4.3.7.2) [ICF Kaiser, 1999].

Dans les analyses de la relation exposition/réponse pour le chloroforme, on a envisagé diverses échelles de doses. L'ILSI (1997) a examiné quatre échelles de doses dans son modèle animal « hybride » (section 2.4.3.7.2), pour ce qui concerne les indices de marquage (posés comme représentatifs de la cytotoxicité, qui est une réaction ou un paramètre intermédiaire dans le déclenchement du cancer) dans le foie et le rein des rats F344 exposés. Comme on s'y attendrait à la lumière du mode d'action hypothétique, l'ajustement pour deux indices — c'est-à-dire la production totale de phosgène et la concentration maximale de chloroforme atteinte à chaque intervalle de dose expérimentale correspondant à une réponse prolifératives — était faible. Chez les deux autres, vitesses moyenne et maximale de production du phosgène à chaque intervalle de dose expérimentale, l'ajustement avec les indices de marquage était le meilleur à la vitesse maximale (VRAMCOR) [ILSI, 1997]. Pour la présente évaluation, on a pris en considération la vitesse maximale et moyenne de métabolisation par unité de volume de cortex rénal (VRAMCOR et VMRATEK, respectivement) à chaque intervalle de dose.

Bien que semblable, l'ajustement des données sur l'incidence des tumeurs était légèrement meilleur pour VRAMCOR ($p = 0,97$) que pour VMRATEK ($p = 0,84$). Cependant, on n'a pu calculer les concentrations équivalentes pour l'espèce humaine que, dans le premier cas, pour la *l.i.c.* à 95 % de la CT_1, puisque la vitesse maximale de métabolisation du rein humain est inférieure à celle du rat. La vitesse maximale de métabolisation qui peut être acquise dans le rein humain, d'après les paramètres de la métabolisation englobés dans le modèle [environ 8,1 mg/(L · h)], se

situait entre l'échelle des doses associées, chez l'animal, à la CR_1 et à la *l.i.c.* à 95 % de la CR_5.

Les résultats de l'évaluation de la relation exposition/réponse présentés ici sont donc ceux qui s'appliquent à l'incidence combinée des adénocarcinomes et des adénomes rénaux selon Jorgenson *et al.* (1985), par rapport à VMRATEK[a], ajustée au modèle suivant (Howe, 1995) :

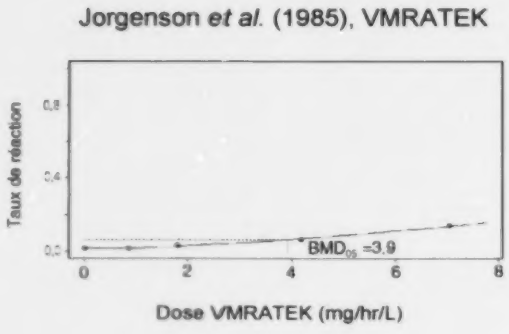
$$P(d) = q_0 + (1 - q_0) \cdot \left[1 - e^{-q_1 d - \ldots - q_k d^k}\right]$$

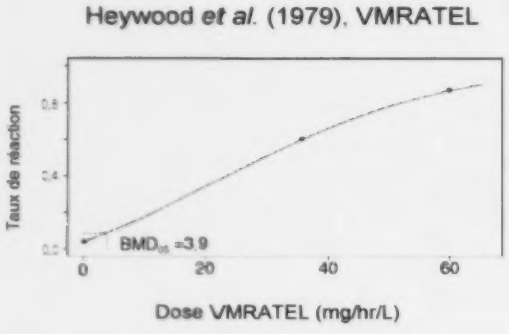
où d est la dose; k, le nombre de doses différentes dans l'étude; $P(d)$, la probabilité que l'animal manifeste l'effet à la dose d; $q_i > 0$, $i = 1, \ldots, k$ le paramètre à estimer. Le modèle a été ajusté aux données sur l'incidence à l'aide de THRESH (Howe, 1995), et on a calculé les DR_5 en tant que concentration D satisfaisant à la relation suivante :

$$\frac{P(D) - P(0)}{1 - P(0)} = 0{,}05$$

Les résultats de l'ajustement du modèle sont présentés à la figure 1. La mesure pertinente de la relation exposition/réponse, c'est-à-dire l'intensité moyenne du métabolisme (VMRATEK) chez les humains correspondant à une augmentation de 5 % du risque tumorigène (CT_5) estimée d'après le modèle pharmacocinétique, est de 3,9 mg/(L · h) [*l.i.c.* à 95 % : 2,5; χ^2 : 0,04; degrés de liberté = 1; P = 0,84]. Cette intensité résulterait d'une exposition continue, la vie durant, à 3 247 mg/L dans l'eau ou à 30 ppm (147 mg/m³) de chloroforme dans l'air. Les limites inférieures respectives de confiance à 95 % pour ces valeurs sont 2 363 mg/L et 15 ppm (74 mg/m³).

FIGURE 1 Dose tumorigène pour les tissus (humains), pour l'incidence combinée des adénomes et des adénocarcinomes rénaux chez les rats Osborne-Mendel (Jorgenson *et al.*, 1985, Heywood *et al.*, 1979)





Même si les données sur la relation dose/réponse étaient moins robustes que les données de l'essai biologique de détermination du cancer, on a calculé, pour comparaison, une DR pour les lésions histologiques rénales, dans le réexamen d'un sous-ensemble des lames de l'essai biologique de Jorgenson *et al.* (1985). À la figure 1, on présente les résultats de l'ajustement du modèle. L'intensité moyenne du métabolisme (VMRATEK) qui, chez les humains, est associée à une augmentation de 5 % des lésions histologiques caractéristiques de la

[a] D'après un modèle intégrant les paramètres physiologiques du rat de Brown *et al.* (1997) et les données sur la consommation d'eau potable de Yuan (1993).

TABLEAU 14 Doses efficaces chez les animaux de laboratoire exposés au chloroforme par administration d'un bol (présentation limitée aux études dans lesquelles on a signalé les concentrations efficaces minimales)

Dose efficace	Paramètre de mesure	Espèce et sexe	Protocole	Référence
10 mg/(kg de m.c.·j), CMENO 3 mg/(kg·j), CSEO	Augmentation significative de la masse du foie Aux doses supérieures : Altérations histopathologiques du foie à 34 mg/(kg de m.c.·j); augmentation de l'indice de marquage hépatique à 90 mg/(kg de m.c.·j); altération dégénérative du rein à 34 mg/(kg de m.c.·j); augmentation de l'indice de marquage rénal à 180 mg/(kg de m.c.·j)	Rat mâle F344	Gavage, huile de maïs, 4 jours	Larson *et al.* (1995b)
15 mg/(kg de m.c.·j), CMEO (dose minimale testée)	Kystes lipidiques, foie; mâles et femelles	Beagle	Capsules de gélatine; 6 jours par semaine, pendant 7,5 ans	Heywood *et al.* (1979)
34 mg/(kg de m.c.·j), CMENO (dose minimale testée)	Augmentation de l'indice de marquage hépatique; altérations histopathologiques (léger gonflement des hépatocytes de la zone centrolobulaire et coloration pâle des éléments éosinophiles); augmentation de l'indice de marquage rénal; nécrose	Souris mâle B6C3F1	Gavage, huile de maïs, 4 jours	Larson *et al.* (1994c)
34 mg/(kg de m.c.·j), CMENO (dose minimale testée)	Prolifération dans l'épithélium olfactif; lésions nasales Aux doses supérieures : Augmentation de l'indice de marquage hépatique et légère altération des vacuoles dans la zone centrolobulaire à 100 mg/(kg de m.c.·j); augmentation de l'indice de marquage rénal à 200 mg/(kg de m.c.·j) et nécrose	Rat femelle F344	Gavage, huile de maïs, 4 jours	Larson *et al.* (1995a)
34 mg/(kg de m.c.·j), CMENO 10 mg/(kg de m.c.·j), CSEO	Altérations histophatologiques du foie (faible eosinophilie du cytoplasme des hépatocytes de la zone centrolobulaire et légère vacuolisation des hépatocytes de la zone centrolobulaire et de la zone médiane); augmentation significative de l'alanine aminotransférase et de la sorbitol-déshydrogénase	Souris femelle B6C3F1	Gavage, huile de maïs, 3 semaines	Larson *et al.* (1994a)

TABLEAU 14 (suite)

Dose efficace	Paramètre de mesure	Espèce et sexe	Protocole	Référence
	Aux doses supérieures : Augmentation significative des proliférations hépatocellulaires à la dose immédiatement supérieure, 90 mg/(kg de m.c.·j)			
34 mg/(kg de m.c.·j), CMENO (dose minimale testée)	Altérations minimes de l'épithélium olfactif	Rat femelle F344	Gavage, huile de maïs, 5 jours	Dorman *et al.* (1997)
37 mg/(kg de m.c.·j), CMENO (dose minimale testée)	Altérations histopathologiques du rein et du foie	Souris mâle CD-1	Gavage, huile de maïs, 14 jours consécutifs	Condie *et al.* (1983)
41 mg/(kg de m.c.·j), CMENO	Augmentation de la masse du foie et dégénérescence hépatocellulaire chez les femelles F1 et augmentation de la masse de l'épididyme, accompagnée d'une dégénérescence de l'épithélium des conduits, chez les mâles	Souris Swiss CD-1	Protocole de reproduction continue, gavage, huile de maïs	EHRT (1988)
50 mg/(kg de m.c.·j), CMENO (dose minimale testée)	Baisse de l'immunité humorale chez les deux sexes et augmentation de la masse relative du foie chez les femelles	Souris mâle et femelle CD-1	Gavage dans l'Emulphor, pendant 14 jours	Munson *et al.* (1982)
50 mg/(kg de m.c.·j), CMENO (dose minimale testée)	Augmentation significative, proportionnelle à la dose, de la masse du foie et de l'activité microsomiale hépatique	Souris femelle CD-1	Gavage dans l'Emulphor, 90 jours	Munson *et al.* (1982)
50 mg/(kg de m.c.·j), CMEO	Baisse du gain pondéral chez les mères	Rat femelle Sprague-Dawley	Gavage, huile de maïs, jours 6 à 15 de gestation	Thompson *et al.* (1974)
50 mg/(kg de m.c.·j), CMEO	Baisse du gain pondéral chez les mères	Lapin femelle ceinturé hollandais	Tube stomacal, huile de maïs, jours 6 à 18 de gestation	Thompson *et al.* (1974)
5 mg/(kg de m.c.·j), CMENO (dose minimale testée)	Augmentation de l'activité de l'alanine-aminotransférase et de la sorbitol-déshydrogénase sériques; légère dégénérescence albumineuse des hépatocytes Aux doses supérieures : Augmentation de l'indice de marquage des hépatocytes à la dose immédiatement supérieure, 110 mg/(kg de m.c.·j)	Souris femelle B6C3F1	Gavage, huile de maïs; 3 semaines, 5 jours par semaine	Melnick *et al.* (1998)

TABLEAU 14 (suite)

Dose efficace	Paramètre de mesure	Espèce et sexe	Protocole	Référence
60 mg/kg de m.c., CMEO	Baisse significative de la masse du foie, augmentation de l'activité enzymatique	Rat mâle F344	Gavage, excipient aqueux, une seule administration; sacrifice après 24 h	Keegan *et al.* (1998)
60 mg/(kg de m.c.·j), CMENO	Augmentation reliée à la dose de la masse absolue et relative du foie, chez les deux sexes	Souris mâle et femelle B6C3F1	Étude de gavage d'une durée de 90 j, huile de maïs	Bull *et al.* (1986)
60 mg/(kg de m.c.·j), CMENO	Augmentation reliée à la dose de la masse absolue et relative du foie, chez les femelles seulement	Souris mâle et femelle B6C3F1	Excipient Emulphor	Bull *et al.* (1986)

cytotoxicité, est de 1,7 mg/(L · h) [*l.i.c.* à 95 % : 1,4; χ^2 : 3,9; degrés de liberté : 2; $P = 0,14$]. Cette vitesse résulterait d'une exposition continue, la vie durant, à 1 477 mg/L dans l'eau ou à 6,8 ppm (33,3 mg/m^3) dans l'air. Ces valeurs sont à peu près deux fois moindres que celles qui ont été présentées ci-dessus, d'après les données plus robustes sur l'incidence des tumeurs.

3.3.3.2 Effets non néoplasiques

On résume les résultats d'études toxicologiques employant des doses répétées, dont les effets ont été observés aux concentrations minimales, aux tableaux 14, 15 et 16, sur le gavage (bols), l'administration continue dans l'eau potable et l'inhalation, respectivement. Pour faciliter la comparaison, en sus de l'expression des grandeurs en concentrations dans le milieu administré (dans le cas de l'administration continue dans l'eau potable et l'inhalation), on a également transformé les concentrations en mg/kg de m.c. d'après les débits supposés d'inhalation et d'ingestion d'eau potable et les masses corporelles (Santé Canada, 1994), à l'exception des études dans lesquelles on a observé des effets au point de contact (c'est-à-dire lésions nasales après inhalation).

Après exposition par inhalation, les effets au point de contact sont limitants, puisqu'on signale une hyperproduction de cellules dans les voies nasales aux concentrations d'à peine 2 ppm (9,8 mg/m^3), chez les rats comme chez les souris, pour une exposition de 6 ou 7 heures par jour pendant 4 à 7 jours (Larson *et al.*, 1996; Templin *et al.*, 1996b). À 5 ppm (25 mg/m^3), on a observé l'ossification de la cloison nasale chez les souris BDF1 exposées 5 jours par semaine pendant 2 ans (Yamamoto, 1996). À 10 ppm (49 mg/m^3), on a signalé une prolifération des cellules et des lésions histopathologiques dans les voies nasales de rats exposés 6 heures par jour pendant 1 à 3 jours et de souris exposées 6 heures par jour pendant 4 à 7 jours (Mery *et al.*, 1994; Templin *et al.*, 1996b); on a signalé chez les rats exposés à cette concentration 5 jours par semaine pendant 2 ans l'ossification des cornets nasaux (Yamamoto, 1996). Dans une étude (Larson *et al.*, 1994c), on a observé des altérations hépatiques modérées chez des souris exposées à 10 ppm (49 mg/m^3), 6 heures par jour pendant 7 jours. Aux concentrations de 25 à 30 ppm (123-147 mg/m^3), on observe des effets sur le rein et le foie des rats et des souris, y compris l'augmentation du poids des organes, des lésions histopathologiques et des proliférations, après exposition à des périodes variant de 4 jours à 6 mois (tableau 16).

Après administration dans l'eau potable, on a signalé des effets rénaux aux doses minimales, chez les rats et les souris, les effets hépatiques étant observés aux doses supérieures. On a observé des proliférations régénératives après 3 semaines

TABLEAU 15 Doses efficaces chez les animaux de laboratoire exposés au chloroforme par l'eau potable (présentation limitée aux études dans lesquelles on a signalé les concentrations efficaces minimales)

Dose efficace[1]	Concentration dans l'eau potable (ppm)	Paramètre de mesure	Espèce et sexe	Protocole	Référence
17 mg/(kg de m.c.·j), CMEO 6 mg/(kg de m.c.·j), CSEO [doses signalées par les auteurs]	**200** 60	Foyers de régénération de l'épithélium des tubes rénaux proximaux Aux concentrations supérieures : À la dose maximale, légères altérations histopathologiques du foie [1 800 ppm, 106 mg/(kg de m.c.·j)]	Rat mâle F344	3 semaines	Larson *et al.* (1995b)
38 mg/(kg de m.c.·j), CMENO 19 mg/(kg de m.c.·j), CSENO [doses signalées par les auteurs]	**400** 200	Altérations histopathologiques du rein (Hard et Wolf, 1999; Hard *et al.*, sous presse)	Rat mâle Osborne-Mendel	2 ans	Jorgenson *et al.* (1985)
40 mg/(kg de m.c.·j), CMENO [doses lorsque l'exposition est à 200 ppm (Santé Canada, 1994)] 12 mg/(kg de m.c.·j), CSEO [doses lorsque l'exposition est à 60 ppm (Santé Canada, 1994)]	**200** 60	Augmentation significative de l'indice de marquage rénal (médulla seulement)	Souris femelle B6C3F1	3 semaines	Larson *et al.* (1994a)
58 mg/(kg de m.c.·j), CMENO 33 mg/(kg de m.c.·j), CSENO [doses signalées par les auteurs]	**1 800** 400	Altérations histopathologiques du foie; baisse de l'indice de marquage rénal	Rat mâle F344	4 jours	Larson *et al.* (1995b)

[1] Coefficients de conversion de Santé Canada (1994) : pour la souris, 1 ppm dans l'eau équivaut à 0,20 mg/(kg de m.c.·j); pour le rat, cela équivaut à 0,14 mg/(kg de m.c.·j).

TABLEAU 16 Doses efficaces chez les animaux de laboratoire exposés au chloroforme par inhalation (présentation limitée aux études dans lesquelles on a signalé les concentrations efficaces minimales)

Dose efficace	Dose journalière équivalente (mg/kg de m.c.)[1]	Paramètre de mesure	Espèce et sexe	Protocole	Référence
2 ppm, CMENO 0,3 ppm, CSEO		Prolifération dans les cornets nasaux	Souris femelle B6C3F1	3 semaines, 7 jours par semaine	Larson *et al.* (1996)
2 ppm, CMENO (concentration minimale)		Prolifération dans les voies nasales Aux concentrations supérieures : Augmentation de l'indice de marquage hépatique à 300 ppm; lésions rénales minimes à 300 ppm; lésions nasales débutant à 10 ppm	Rat mâle F344	4 jours, 6 heures par jour	Templin *et al.* (1996b)
5 ppm, CSEO	40 mg/kg de m.c./j	Foie : aucun changement dans l'indice de marquage hépatocytaire; pas d'altération histopathologique du foie; pas de modification de la masse corporelle ou du poids relatif du foie. Rein : pas de modification du poids relatif, de l'indice de marquage ou de l'histopathologie	Souris mâle B6C3F1	3 semaines, 5 jours par semaine, 6 heures par jour	Templin *et al.* (1998)
3 ou 10 ppm, CMENO	**20 ou 65,2 mg/kg de m.c./j**	Augmentation du poids relatif du foie à 3 ppm; peut avoir été modifié par la méthode de perfusion; augmentation de l'indice de marquage hépatocytaire à 10 ppm; aussi, altérations vacuolaires légères à modérées chez les hépatocytes de la région centrolobulaire Aux concentrations supérieures : Augmentation de	Souris femelle B6C3F1	7 jours, 6 heures par jour	Larson *et al.* (1994b)

TABLEAU 16 (suite)

Dose efficace	Dose journalière équivalente (mg/kg de m.c.)[1]	Paramètre de mesure	Espèce et sexe	Protocole	Référence
		l'indice de marquage rénal à 300 ppm; aucune lésion nasale à 288 ppm			
5 ppm, CMENO (concentration minimale)		Ossification de la cloison nasale	Souris BDF1 (probablement des deux sexes)	2 ans, 6 heures par jour, 5 jours par semaine	Yamamoto (1996)
10 ppm, CMENO 3 ppm, CSEO		Proliférations cellulaires, premier cornet nasal interne, lésions histopathologiques	Rat mâle F344	7 jours, 6 heures par jour	Mery *et al.* (1994)
10 ppm, CMENO 2 ppm, CSEO		Proliférations cellulaires dans les voies nasales; lésions histopathologiques légères à modérées Aux concentrations supérieures : À 30 ppm, augmentation de l'indice de marquage dans le rein; augmentation de l'indice de marquage hépatique et lésions histopathologiques à 300 ppm	Rat mâle F344	3 semaines, 7 jours par semaine, 6 heures par jour	Templin *et al.* (1996b)
10 ppm, CMENO 2 ppm, CSEO		Proliférations cellulaires dans les voies nasales; lésions histopathologiques minimes à légères Aux concentrations supérieures : Augmentation de l'indice de marquage hépatique et lésions histopathologiques à 300 ppm; augmentation de l'indice de marquage rénal et lésions minimes à 30 ppm	Rat mâle F344	6 semaines, 7 jours par semaine, 6 heures par jour	Templin *et al.* (1996b)

TABLEAU 16 (suite)

Dose efficace	Dose journalière équivalente (mg/kg de m.c.)[1]	Paramètre de mesure	Espèce et sexe	Protocole	Référence
10 ppm, CMENO 2 ppm, CSEO		Proliférations cellulaires dans les voies nasales; lésions histopathologiques légères Aux concentrations supérieures : Augmentation de l'indice de marquage hépatique et lésions histopathologiques à 300 ppm; augmentation de l'indice de marquage rénal à 30 ppm	Rat mâle F344	13 semaines, 7 jours par semaine, 6 heures par jour	Templin *et al.* (1996b)
10 ppm, CMENO 2 ppm, CSEO		Proliférations, cornet nasal; lésions nasales minimes à légères	Souris femelle B6C3F1	4 jours, 6 heures par jour	Larson *et al.* (1996)
10 ppm, CMENO 3 ppm, CSEO	**20 mg/kg de m.c./j**	Proliférations, premier cornet intérieur nasal	Souris femelle B6C3F1	7 jours, 6 heures par jour	Mery *et al.* (1994)
10 ppm, CMENO (concentration minimale)		Ossification du cornet nasal	**Rat F344** (probablement des deux sexes)	2 ans, 6 heures par jour, 5 jours par semaine	Yamamoto (1996)
25 ppm, CMENO (concentration minimale testée)	**38 mg/kg de m.c./j**	Augmentation significative de la masse relative du rein à toutes les doses; dégénérescence albumineuse de l'épithélium des tubes rénaux à toutes les doses; dégénérescence granuleuse basophile des lobes avec foyers de nécrose dans le foie, à toutes les doses	Rat mâle, souche non indiquée	6 mois, 5 jours par semaine	Torkelson *et al.* (1976)

[1] D'après le coefficient de conversion pour le chloroforme suivant : 1 ppm = 4,9 mg/m³ (OMS, 1994). 1 mg/m³ dans l'air équivaut à la dose journalière de 1,33 mg/kg de m.c. chez la souris et à celle de 0,31 mg/kg de m.c. chez le rat (Santé Canada, 1994).

TABLEAU 17 Concentrations recommandées dans les milieux, pour les scénarios d'exposition médiane et d'exposition aux percentiles supérieurs pour le modèle pharmacocinétique

Milieu	Estimation médiane		Estimation aux percentiles supérieurs	
	Conc.	D'après	Conc.	D'après
air extérieur (fond)	0,14 µg/m³ (29 × 10^{-12})	moyenne arithmétique des données du RNSPA (n = 5 463) pour 1993-1996[1]	0,31 µg/m³ (63 × 10^{-12})	95e percentile des données du RNSPA (n = 5 463) pour 1993-1996[1]
air extérieur (trajets réguliers)	0,27 µg/m³ (55 × 10^{-12})	moyenne arithmétique des données du RNSPA (n = 800) pour 4 emplacements au bord de la route, pour 1989-1996[1]	0,66 µg/m³ (135 × 10^{-12})	95e percentile des données du RNSPA (n = 800) pour 4 emplacements au bord de la route, pour 1989-1996[1]
air intérieur (toutes les situations)	2,28 µg/m³ (465 × 10^{-12})	moyenne arithmétique des données de Concord Environmental Corporation (1992) (n = 754) après imputation log-normale[2]	8,0 µg/m³ (1 630 × 10^{-12})	95e percentile des données de Concord Environmental Corporation (1992) (n = 754) après imputation log-normale[2]
air dans la cabine de douche	833 µg/m³ (170 000 × 10^{-12})	données expérimentales évaluant l'efficacité du passage du chloroforme de l'eau du robinet à l'air de la cabine de douche, en posant une concentration moyenne[3]	1 950 µg/m³ (398 000 × 10^{-12})	données expérimentales évaluant l'efficacité du passage du chloroforme de l'eau du robinet à la douche, en posant le 95e percentile de la distribution des concentrations[4]
air dans la salle de bains après la douche	5 µg/m³ (1 020 × 10^{-12})	estimation à l'aide du modèle à un compartiment de Blancato et Chiu (1994),[5] en posant une salle de bains de 13 m³ et un débit horaire de renouvellement de l'air correspondant à 2,2 fois ce volume, d'après Wilkes *et al.* (1992)[6], et une concentration moyenne de chloroforme dans l'eau du robinet	18 µg/m³ (3 670 × 10^{-12})	estimation à l'aide du modèle à un compartiment de Blancato et Chiu (1994),[5] en posant une salle de bains de 13 m³ et un débit horaire de renouvellement de l'air correspondant à 2,2 fois ce volume, d'après Wilkes *et al.* (1992)[6], et le 95e percentile de la distribution des concentrations de chloroforme dans l'eau du robinet
eau du robinet (froide)	47,3 µg/L	moyenne arithmétique des données provinciales et territoriales (n = 6 607) pour 1990-1997[7]	166 µg/L	95e percentile des données provinciales et territoriales (n = 6 607) pour 1990-1997[7]
nourriture (toute)	0,0035 µg/g	données canadiennes pour 24 produits alimentaires[8]	0,0298 µg/g	données canadiennes et américaines relatives à 131 produits alimentaires[9]

[1] Données du RNSPA d'après Dann (1998). On a calculé la moyenne arithmétique des concentrations pour des échantillons prélevés sur 24 heures. Pour plus de renseignements, voir Santé Canada (1999).

[2] Ces données proviennent de Concord Environmental Corporation (1992). À l'aide de dispositifs d'échantillonnage passifs, on a prélevé des échantillons d'air intérieur sur 24 heures dans 754 maisons de 9 provinces, en 1991 et en 1992. À la *l.d.* de 3,5 µg/m³, on a décelé le chloroforme dans 10,7 % à peine de ces échantillons. On a posé que la distribution des

TABLEAU 17 (suite)

concentrations était log-normale. La moyenne arithmétique (c'est-à-dire 2,28 µg/m³) et géométrique (c'est-à-dire 0,72 µg/m³) des concentrations a été estimée par imputation log-normale, décrite dans Santé Canada (1999). On a aussi estimé le 95e percentile des concentrations (c'est-à-dire 8,0 µg/m³).

[3] Santé Canada (1999) a estimé les concentrations moyennes de chloroforme dans l'air de la cabine de douche au cours d'une douche de 10 minutes, dans des conditions normales de température de l'eau (c'est-à-dire environ 40 °C) et de débit (c'est-à-dire 5 et 10 L/min), en utilisant la moyenne arithmétique et le 95e percentile de la distribution des concentrations de chloroforme dans l'eau du robinet au Canada. On a estimé la concentration moyenne au point médian comme suit : à la concentration hypothétique de chloroforme dans l'eau de 50 µg/L (comparativement à la moyenne arithmétique de 46,4 µg/L; voir Santé Canada, 1999) et posant un échange minimal d'air entre la cabine de douche et le reste de la salle de bains, la concentration estimative moyenne de chloroforme dans l'air de la cabine de douche au cours de la douche a varié de 300 à 1 333 µg/m³. On a choisi comme estimation médiane la concentration moyenne de 833 µg/m³, d'après l'hypothèse d'un débit de l'eau de 10 L/min et d'une efficacité du passage dans l'air du chloroforme de 0,5 (c'est-à-dire que 50 % du chloroforme dans l'eau passant par la pomme de douche est censé se volatiliser dans l'air de la cabine de douche avant que l'eau ne s'écoule par la bonde).

[4] De même, on a estimé une concentration moyenne supérieure de chloroforme dans l'air de la cabine de douche au cours d'une douche de 10 minutes. En posant une concentration de 117 µg/L dans l'eau (le 95e percentile de la distribution des concentrations dans l'eau du robinet au Canada; voir Santé Canada, 1999) et en posant un échange minimal d'air entre la cabine de douche et le reste de la salle de bains, la concentration estimative moyenne de chloroforme dans l'air de la cabine de douche au cours de la douche a varié de 702 à 3 120 µg/m³. On a choisi une concentration moyenne de 1 950 µg/m³, également d'après l'hypothèse d'un débit de l'eau de 10 L/min et d'une efficacité du passage dans l'air de 0,5.

[5] Blancato et Chiu (1994) mentionnent que la relation à l'équilibre de la concentration de chloroforme dans l'air à sa concentration dans l'eau du robinet peut se décrire par la relation suivante : $C_a = (f \times R_w \times C_w) \div (V_b \times R_b)$, où : C_a est la concentration moyenne résultante (mg/m³) de chloroforme dans l'air intérieur; f est l'efficacité du passage du chloroforme dans l'air (c'est-à-dire, par hypothèse, 0,5; voir Santé Canada, 1999); R_w est le volume consommé d'eau pendant la douche, en litres, en posant un débit de 10 L/min pendant 15 min; C_w est la concentration (mg/L) de chloroforme dans l'eau du robinet (c'est-à-dire 0,046 4 mg/L pour l'estimation médiane et 0,117 mg/L pour l'estimation à un percentile supérieur; V_b est le volume (m³) de la salle de bains (on a posé un volume de 13 m³, d'après Wilkes *et al.*, 1992); et R_b est le taux de ventilation de la salle de bains (nombre de renouvellements du volume d'air par jour).

[6] Wilkes *et al.* (1992) ont estimé comme suit le nombre de renouvellements du volume d'air de la salle de bains : 0,8/h (19,2/j) lorsque la porte de la pièce est fermée; 2,2/h (52,8/j) lorsqu'elle est ouverte; 7,4/h (178/j) lorsque, la porte étant fermée, le ventilateur fonctionne. On a posé un taux de ventilation de 2,2/h pour les deux scénarios (exposition médiane et d'un percentile supérieur).

[7] Les données concernant la distribution des concentrations de chloroforme dans l'eau du robinet traitée au Canada, dans les années 1990, sont résumées dans Santé Canada (1999).

[8] Santé Canada (1999) a établi les intervalles des doses ingérées de chloroforme avec la nourriture pour 6 groupes d'âge de la population, à partir de la consommation journalière moyenne (g/j) de 181 produits alimentaires (DHM, 1998). Les doses minimales ont été fondées sur les estimations médianes des concentrations de chloroforme dans 24 produits alimentaires précis, à l'aide de données ne provenant que du Canada.

[9] Les doses maximales des intervalles d'ingestion se fondaient sur des estimations médianes des concentrations de chloroforme dans 131 produits alimentaires précis, à l'aide de données provenant du Canada et des États-Unis. Chez le groupe d'âge des adultes, la gamme des doses journalières (en posant une masse corporelle moyenne de 70,9 kg) variait de 0,084 à 0,71 µg/kg de m.c.. Les doses équivalentes en µg/j étaient de 5,96 à 50,3. La consommation journalière moyenne des 181 produits alimentaires par les adultes totalise 2 353 g (DHM, 1998). Parmi ces produits, 2 sont généralement préparés avec l'eau du robinet : le thé (à 317 g/j chez les adultes) et le café (à 348 g/j chez les adultes). Aucune dose n'a été estimée pour ces deux boissons, les données montrant que les concentrations de chloroforme étaient inconnues. La consommation journalière moyenne totale de 179 produits alimentaires (c'est-à-dire à l'exclusion du thé et du café) par les adultes est de 1 688 g (2 353 – 665). On a divisé cette quantité par les valeurs minimales et maximales des doses journalières (5,96 et 50,3 µg/j, respectivement) pour estimer la concentration moyenne de chloroforme dans les aliments consommés. La fourchette résultante des concentrations moyennes va de 0,0035 µg/g (c'est-à-dire l'estimation médiane) à 0,0298 µg/g (c'est-à-dire l'estimation à un percentile supérieur).

d'exposition à des doses journalières de 17 et 40 mg/kg de m.c., chez les rats et les souris, respectivement (200 mg/L dans l'eau potable) [Larson *et al.*, 1994a, 1995b]. On a signalé des altérations histologiques du foie des rats F344 à la dose journalière de 58 mg/kg de m.c., après 4 jours d'exposition (Larson *et al.*, 1995b) [tableau 15].

Dans les protocoles où l'on administre un ou des bols, le poids du foie a changé chez les rats exposés à la dose minimale après 4 jours de gavage dans l'huile de maïs (dose journalière de 10 mg/kg de m.c.), tandis qu'aux doses supérieures (34 mg/kg de m.c.), le foie a subi des altérations histologiques (Larson *et al.*, 1995a,b). À la dose journalière de 15 mg/kg de m.c., on a observé des kystes lipidiques dans le foie des chiens exposés au chloroforme administré 6 jours par semaine pendant 7,5 ans dans des capsules de gélatine dont l'excipient était de la pâte dentifrice (Heywood *et al.*, 1979). À la dose journalière de 34 mg/kg de m.c., on a signalé des effets sur le rein et le foie des souris (Larson *et al.*, 1994c); à la même dose, chez les rats, on a observé des proliférations et des lésions dans l'épithélium olfactif (tableau 14).

Bref, l'exposition à court terme par inhalation a donc entraîné des proliférations cellulaires dans les voies nasales des rats et des souris à des concentrations d'à peine 2 ppm (9,8 mg/m^3), avec ossification à des concentrations légèrement supérieures d'exposition à long terme. Dans les études à court terme, on a observé des altérations hépatiques modérées, chez les souris, à 10 ppm (49 mg/m^3); après exposition à court et à long terme à 25 à 30 ppm (123-147 mg/m^3), on a observé divers effets négatifs dans le rein et le foie des rats comme des souris, dans plusieurs études.

Après ingestion dans l'eau potable, on a observé des proliférations régénératives chez les souris, après exposition à court terme à des doses journalières d'à peine 17 mg/kg de m.c.. Après administration de bols, on a observé une augmentation de l'incidence des proliférations dans le foie des rats après une courte exposition à la dose journalière de 10 mg/kg de m.c. et des kystes lipidiques dans le foie des chiens, à la dose journalière de 15 mg/kg de m.c..

Pour ce qui concerne l'exposition par voie orale, les concentrations minimales auxquelles on signale des effets chez différentes espèces sont semblables et surviennent après administration de bols. L'une des doses minimales auxquelles on a observé des effets dans le foie et le rein des chiens a été signalée par Heywood *et al.* (1979). On a par conséquent construit un modèle pharmacocinétique pour le chien, en vue de la présente évaluation, puisque la caractérisation de la relation exposition/réponse à l'ingestion, fondée sur cette étude, est susceptible de servir à la protection des populations, bien qu'il faille la considérer, dans le contexte, comme exemplaire, des effets ayant été aussi observés dans le foie des rongeurs dans une fourchette de doses semblables.

Deux échelles de doses ont été étudiées à l'égard de la relation exposition/réponse : la vitesse moyenne de métabolisation du chloroforme par unité de région centrolobulaire du foie (VMRATEL); la concentration moyenne de chloroforme dans la région centrolobulaire du foie non métabolisante (AVCL2). On a choisi ces deux échelles afin d'évaluer la possibilité que la formation de kystes lipidiques chez le chien résulte des propriétés de solvant du chloroforme ou de l'action d'un métabolite réactif.

Dans cette étude, on a ajusté au modèle l'incidence des kystes lipidiques (tableau 4), en fonction des systèmes VMRATEL et AVCL2, de la manière décrite ci-dessus pour l'évaluation de la relation exposition/réponse (cancer). Les résultats de cet ajustement sont présentés à la figure 2. VMRATEL (p = 1) a fait mieux correspondre les données à l'incidence des kystes lipidiques qu'AVCL2 (p = 0,45). L'opération conforte donc l'hypothèse selon laquelle un métabolite, plutôt que le chloroforme même, cause les effets observés. La vitesse moyenne de métabolisation par unité de région centrolobulaire du foie (VMRATEL) chez les humains correspondant à une augmentation de 5 % des kystes lipidiques, estimée d'après le modèle

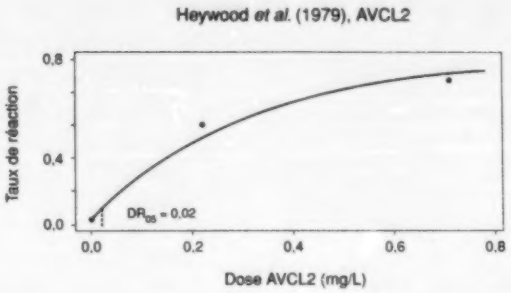
pharmacocinétique est de 3,8 mg/(L · h) [*l.i.c.* à 95 % : 1,3; χ^2 : 0,00; degrés de liberté : 1; *P* : 1,0]. Cette vitesse résulterait de l'exposition continue, la vie durant, à 37 mg de chloroforme/L dans l'eau ou à 2 ppm (9,8 mg/m³) dans l'air. Les l.i.c. à 95 % de ces valeurs étaient respectivement de 12 mg/L et de 0,7 ppm (3,4 mg/m³).

3.3.4 Caractérisation du risque pour la santé humaine

On a comparé l'exposition des Canadiens aux doses tissulaires décrites ci-dessus par modélisation de ces doses résultant d'un scénario d'exposition sur 24 heures. Ce scénario englobait l'inhalation, l'ingestion et l'absorption cutanée consécutives à une douche de 10 minutes, une courte ablution avant le coucher, des périodes localisées d'ingestion de nourriture et d'eau et l'inhalation de chloroforme à diverses concentrations. Le scénario se fondait sur les concentrations médianes et les 95ᵉ percentiles des concentrations dans l'air extérieur (concentration de fond et concentration à laquelle on est exposé en se rendant au travail et en en revenant), dans l'air intérieur, dans l'air de la cabine de douche, dans l'air de la salle de bains après la douche, dans l'eau du robinet et dans la nourriture (tableau 17). La principale exposition au chloroforme dans ces 24 heures provient de l'inhalation au cours de la douche, qui englobe aussi l'absorption cutanée. On a fait tourner le modèle humain avec les concentrations et les durées d'exposition aux divers milieux présentées aux tableaux 18 et 19. Ceci a donné lieu à une dose tissulaire estimative 1 794 fois moins élevée que la dose associée à la CT (cancéreuse) [*l.i.c.* à 95 % : 570]. Pour les manifestations non cancéreuses, la marge comparable de la DR_s était de 591 (*l.i.c.* à 95 % : 165).

Comme les doses tumorigènes et les DR pour les cancers et les non-cancers, respectivement, se fondent sur la dose métabolisée, elles corrigent les écarts cinétiques entre les animaux et l'espèce humaine. Le facteur convenable d'incertitude correspondant au calcul d'une dose tolérable pour les effets cancéreux et non cancéreux serait donc de l'ordre de 25, c'est-à-dire 10

FIGURE 2 Dose de référence (DR) dans les tissus (humains) pour l'incidence des kystes lipidiques hépatiques chez le chien (Heywood *et al.*, 1979)



(pour l'écart intraspécifique dans les phénomènes toxicocinétiques et toxicodynamiques) × 2,5 (pour l'écart interspécifique sur le plan toxicodynamique) [Santé Canada, 1994]. Les marges entre l'exposition estimative et les doses tumorigènes et de référence pour les cancers et les non-cancers, respectivement, reliées au chloroforme sont donc considérablement plus grandes que celles qui ont été considérées comme convenables pour l'élaboration des doses tolérables. Il s'ensuit que l'exposition de la population générale est considérablement moindre que la concentration à laquelle on croit qu'une personne puisse être exposée journellement, sa vie durant, sans en subir d'effet nocif.

Les concentrations minimales signalées comme provoquant des proliférations cellulaires dans les cavités nasales des rats et des souris, selon les études à court terme (c'est-à-dire 2 ppm [9,8 mg/m³]), ont été comparées directement avec la médiane et le 95ᵉ percentile des concentrations estimatives de chloroforme dans l'air intérieur au Canada. Ces valeurs étaient les mêmes que celles qui ont été choisies pour faire tourner les modèles humains du comportement du rein et du foie. Ces concentrations estimatives sont respectivement 4 298 fois et 1 225 fois inférieures à la valeur minimale signalée comme provoquant l'hyperproduction de cellules chez les rats et les souris (médiane pour l'air intérieur : 2,28 µg/m³; 95ᵉ percentile : 8,0 µg/m³). On n'a pas considéré comme justifiées les comparaisons avec la médiane et le 95ᵉ

TABLEAU 18 Valeurs des paramètres d'entrée[1] représentant les estimations médianes des concentrations de chloroforme à utiliser dans le scénario de l'exposition à plusieurs milieux

Temps (heure)	QPC (L/min)	InhConc (ppm)	DermConc (mg/L)	DermSurf (cm^2)	DWConc (mg/L)	DWIngest (L)	FdConc (mg/kg)	FdIngest (kg)
0	7,91	4,65e-4	0	0	0,0473	0,16	0,0035	0
0,25	14,55	0,170	0,0473	20 000	0,0473	0	0,0035	0
0,417	14,55	1,02e-3	0	0	0,0473	0	0,0035	0
0,67	14,55	4,65e-4	0	0	0,0473	0	0,0035	0
0,75	14,55	4,65e-4	0	0	0,0473	0,24	0,0035	0,46
1	14,55	5,5e-5	0	0	0,0473	0	0,0035	0
2	14,55	4,65e-4	0	0	0,0473	0	0,0035	0
3	14,55	4,65e-4	0	0	0,0473	0,16	0,0035	0
5	14,55	4,65e-4	0	0	0,0473	0,24	0,0035	0,46
7	14,55	4,65e-4	0	0	0,0473	0,16	0,0035	0
9	14,55	4,65e-4	0	0	0,0473	0	0,0035	0,15
10	14,355	5,5e-5	0	0	0,0473	0	0,0035	0
11	14,55	4,65e-4	0	0	0,0473	0,24	0,0035	0,46
13	7,91	4,65e-4	0	0	0,0473	0,16	0,0035	0
15	7,91	1,02e-3	0,0473	1,500	0,0473	0	0,0035	0
15,5	7,91	4,65e-4	0	0	0,0473	0	0,0035	0
16	7,91	4,65e-4	0	0	0,0473	0,16	0,0035	0,15
24	7,91	4,65e-4	0	0	0,0473	0,16	0,0035	0

[1] QPC : taux de ventilation alvéolaire; InhConc : concentration de chloroforme dans l'air; DermConc : concentration de chloroforme dans l'eau entrant en contact avec la peau; DermSurf : superficie de la peau participant à l'absorption cutanée; DWConc : concentration de chloroforme dans l'eau potable; DWIngest : volume d'eau potable ingéré; FdConc : concentration de chloroforme dans la nourriture; FdIngest : masse de nourriture ingérée.

percentile des concentrations estimatives existant durant la douche, puisque ces expositions sont intermittentes et ne durent que de très brèves périodes de temps au cours de la journée. D'après des considérations semblables à celles que l'on a mentionnées ci-dessus à l'égard des effets cancéreux et non cancéreux associés à l'ingestion de chloroforme, ces marges sont considérablement supérieures à celles qui sont considérées comme convenables pour servir de base à l'établissement d'une concentration tolérable.

3.3.5 Incertitudes et degré de confiance dans la caractérisation du risque pour la santé humaine

Pour ce qui concerne la principale source d'exposition des groupes d'âge supérieurs, du moins, de la population générale au chloroforme (c'est-à-dire la douche), l'incertitude réside dans l'hypothèse selon laquelle les concentrations dans l'eau à la hauteur de la pomme de douche sont semblables à celles qui existent dans l'eau arrivant dans le robinet d'eau froide. D'après le peu de données disponibles, les concentrations moyennes dans l'eau chaude peuvent être deux fois plus élevées que dans l'eau froide au cours de l'été et jusqu'à quatre fois plus l'hiver (Benoit *et al.*, 1997). Un facteur supplémentaire d'incertitude provient de l'hypothèse selon laquelle les concentrations mesurées dans les stations de traitement de l'eau et les réseaux de distribution sont représentatives des concentrations dans le robinet du consommateur, auxquelles la population générale est exposée. Selon les données disponibles, les concentrations moyennes peuvent, aux points les plus éloignés des stations de traitement de l'eau, être supérieures de 50 % et elles varient selon le procédé de traitement utilisé et d'autres facteurs.

TABLEAU 19 Valeurs des paramètres d'entrée[1] représentant le 95e percentile des concentrations de chloroforme à utiliser dans le scénario de l'exposition à plusieurs milieux

Temps (heure)	QPC (L/min)	InhConc (ppm)	DermConc (mg/L)	DermSurf (cm^2)	DWConc (mg/L)	DWIngest (L)	FdConc (mg/kg)	FdIngest (kg)
0	7,91	1,63e-3	0	0	0,166	0,16	0,0298	0
0,25	14,55	0,564	0,166	20 000	0,166	0	0,0298	0
0,417	14,55	3,67e-3	0	0	0,166	0	0,0298	0
0,67	14,55	1,63e-3	0	0	0,166	0	0,0298	0
0,75	14,55	1,63e-3	0	0	0,166	0,24	0,0298	0,46
1	14,55	1,35e-4	0	0	0,166	0	0,0298	0
2	14,55	1,63e-3	0	0	0,166	0	0,0298	0
3	14,55	1,63e-3	0	0	0,166	0,16	0,0298	0
5	14,55	1,63e-3	0	0	0,166	0,24	0,0298	0,46
7	14,55	1,63e-3	0	0	0,166	0,16	0,0298	0
9	14,55	1,63e-3	0	0	0,166	0	0,0298	0,15
10	14,55	1,35e-4	0	0	0,166	0	0,0298	0
11	14,55	1,63e-3	0	0	0,166	0,24	0,0298	0,46
13	7,91	1,63e-3	0	0	0,166	0,16	0,0298	0
15	7,91	3,67e-3	0,166	1 500	0,166	0	0,0298	0
15,5	7,91	1,63e-3	0	0	0,166	0	0,0298	0
16	7,91	1,63e-3	0	0	0,166	0,16	0,0298	0,15
24	7,91	1,63e-3	0	0	0,166	0,16	0,0298	0

[1] QPC : taux de ventilation alvéolaire; InhConc : concentration de chloroforme dans l'air; DermConc : concentration de chloroforme dans l'eau entrant en contact avec la peau; DermSurf : superficie de la peau participant à l'absorption cutanée; DWConc : concentration de chloroforme dans l'eau potable; DWIngest : volume d'eau potable ingéré; FdConc : concentration de chloroforme dans la nourriture; FdIngest : masse de nourriture ingérée.

Pour l'air intérieur, la confiance dans la caractérisation des concentrations est moindre que pour les autres milieux, en raison, principalement, du nombre limité de maisons échantillonnées et du manque de sensibilité de l'analyse dans l'enquête relevée (Concord Environmental Corporation, 1992). Les concentrations mesurées étaient inférieures à la *l.d.* dans environ 90 % des échantillons de 754 maisons, bien que la méthode adoptée pour l'estimation des concentrations dans ces échantillons, afin de caractériser l'exposition, ne soit pas considérée comme irréaliste ou excessivement prudente.

Le degré de confiance dans les estimations quantitatives de la dose moyenne de chloroforme à laquelle la population générale est exposée par l'eau potable est modéré. Comme il en a été question à l'égard de l'estimation de l'exposition au cours de la douche, l'hypothèse selon laquelle les concentrations mesurées dans les stations de traitement de l'eau et dans les réseaux de distribution sont représentatives des concentrations dans le robinet du consommateur, auxquelles la population générale est exposée, laisse planer une certaine incertitude. La base de données concernait plus de 10 000 échantillons analysés entre 1985 et 1997. Bien que les analyses aient été effectuées par différents laboratoires, les méthodes d'échantillonnage et d'analyse étaient semblables. Même si des agents de conservation contre la déchloration semblables ont été utilisés, on n'a pas ajusté en même temps le pH des échantillons préservés, ce qui peut avoir altéré les concentrations de chloroforme au cours de l'entreposage (Lebel et Williams, 1995). Il y a également de l'incertitude dans les estimations quantitatives des doses journalières de chloroforme en posant des doses journalières d'ingestion d'eau du robinet sous toutes ses

formes, y compris l'eau servant à la préparation des boissons. Les concentrations de chloroforme dans les boissons chaudes (p. ex., thé et café) ne sont pas susceptibles d'être aussi élevées que dans l'eau froide de départ, puisque le chloroforme se volatilise rapidement de l'eau du robinet au cours du chauffage et de l'ébullition.

Bien que l'air ambiant au Canada contribue peu à l'exposition totale, le degré de confiance dans la caractérisation des concentrations de chloroforme dans ce milieu est modéré, en raison de l'ampleur et de la sensibilité des données de surveillance. En effet, la caractérisation repose sur un vaste ensemble de concentrations moyennes sur 24 heures, mesurées d'un bout à l'autre du pays au cours des années 1990 (Dann, 1998). On a prélevé les échantillons selon un protocole uniformisé, de façon cyclique, dans un réseau fixe d'emplacements de surveillance de l'atmosphère, pour les faire analyser par un seul laboratoire spécialisé. La confiance dans les données augmente, parce que le chloroforme a été décelé à des fréquences semblables et dans des intervalles semblables de concentrations dans l'air ambiant de régions rurales du Canada séparées les unes des autres par de grandes distances. Le fait que les fréquences de détection et que les concentrations de chloroforme étaient plus grandes dans les emplacements suburbains et urbains que dans ces régions rurales concorde également avec ce à quoi on pourrait s'attendre en raison de la proximité des sources. Une certaine incertitude provient de l'emplacement des appareils de surveillance, qui n'est pas tout à fait représentatif de l'exposition personnelle.

L'hypothèse selon laquelle les données limitées que l'on possède pour le Canada à l'égard d'un produit alimentaire précis sont représentatives des concentrations généralement ingérées par la population générale avec cet aliment demeure incertaine pour les estimations de la dose journalière moyenne de chloroforme par l'ingestion d'aliments. L'hypothèse selon laquelle les concentrations de chloroforme mesurées dans certains aliments précis des États-Unis sont semblables aux concentrations dans les mêmes aliments au Canada est tout aussi incertaine. En outre, on a supposé que la concentration de chloroforme était nulle dans tous les aliments pour lesquels on ne possédait pas de données. Néanmoins, on pense, à un degré très élevé de certitude, que le chloroforme est peu concentré dans les aliments canadiens, parce qu'il n'est que modérément lipophile et que sa bioamplification dans les réseaux trophiques n'est pas significative.

On a peu confiance dans les estimations quantitatives des doses journalières de chloroforme ingérées par les nourrissons. Comme on ne possède pas de données sur la présence ou les concentrations de chloroforme dans le lait de femme au Canada, on n'a pas pu estimer la dose absorbée par les nourrissons exclusivement nourris au sein. L'hypothèse selon laquelle les nourrissons sont exclusivement nourris au lait maternisé est incertaine, parce que les données concernant la présence ou les concentrations de chloroforme dans ce lait concentré (c'est-à-dire en poudre ou liquide) n'étaient pas disponibles. C'est pourquoi on a posé comme identiques les concentrations de chloroforme dans les préparations lactées reconstituées pour nourrissons et les concentrations dans l'eau d'alimentation domestique. Une incertitude semblable se dégage de l'hypothèse selon laquelle les nourrissons sont nourris aux aliments prêts à servir, en raison des limites déjà mentionnées concernant les concentrations de chloroforme dans la majorité des produits alimentaires consommés quotidiennement au Canada.

Pour ce qui concerne la toxicité du chloroforme, on a fort confiance dans la bonne caractérisation des effets critiques chez les espèces animales dans les bases de données disponibles. De fait, dans les nombreuses enquêtes effectuées sur les animaux de laboratoire exposés par diverses voies, les effets sur le rein, le foie et le nez ont été observés de façon constante aux doses les plus faibles. La nature des effets était semblable et concordait généralement avec un mode d'action faisant appel à la

dégénérescence cellulaire, à leur mort puis à la prolifération régénérative provoquée par des métabolites oxydants.

Le degré de confiance dans la base de données qui conforte le rôle obligatoire de la cytotoxicité dans la cancérogénicité du chloroforme est également élevé, en dépit de certaines incertitudes. De fait, il existe peu de composés sur lesquels la base de données à cet égard est aussi complète, cohérente et logiquement liée que la base de données sur le chloroforme. La prépondérance de la preuve à cet égard est la plus forte pour les tumeurs hépatiques et rénales chez les souris. Pour ce qui concerne les tumeurs rénales chez les rats, la preuve est plus limitée, principalement en raison du peu de données que l'on possède sur le métabolisme et les paramètres intermédiaires de mesure (ainsi que sur leurs rapports réciproques) dans les souches chez lesquelles des tumeurs ont été observées. On pourrait donc dissiper l'incertitude grâce à des renseignements supplémentaires sur la métabolisation, la cytotoxité et la réaction prolifératives dans la souche chez laquelle on a observé des tumeurs (c'est-à-dire les rats Osborne-Mendel) après exposition à long terme au chloroforme. Des données supplémentaires sur le métabolisme et la cytotoxicité chronique (p. ex., 2 ans) et la réaction prolifératives dans les reins des rats F344 pourraient aussi avoir contribué à augmenter la confiance dans le mode d'action hypothétique.

Si la prépondérance de la preuve de la génotoxicité du chloroforme est globalement négative, d'après les données dont on dispose, on ne peut pas faire fi de la faible génotoxicité observée chez le rat. Il serait souhaitable, par conséquent, de fouiller l'éventuelle nature de l'interaction du chloroforme avec l'ADN des rats. Un autre domaine que l'on pourrait clarifier, grâce à des travaux ultérieurs, est la réactivité ou non des métabolites du chloroforme avec l'ADN.

Pour ce qui concerne le modèle pharmacocinétique, parmi les paramètres considérés dans l'analyse de la sensibilité comme ayant le plus de répercussions sur les résultats, l'incertitude a été maximale à l'égard des paramètres du métabolisme, plus particulièrement dans le rein et chez l'espèce humaine. Des données supplémentaires *in vitro* sur la métabolisation du chloroforme dans le rein et le foie humains seraient utiles non seulement pour dissiper l'incertitude de ces valeurs, mais aussi, si elles proviennent de tissus d'un certain nombre d'individus, elles pourraient élucider le problème de la variabilité dans la population humaine. Il serait notamment souhaitable de clarifier la contribution éventuelle des mêmes voies du métabolisme au potentiel de cytotoxicité chez les rongeurs et les humains, plus particulièrement pour ce qui concerne l'enzyme CYP2E1 et d'autres isozymes du cytochrome P450. Il est également souhaitable de déterminer les constantes cinétiques des isoformes CYP2E1 et CYP2B1 *in vivo*, ce qui pourrait se faire par une analyse cinétique comparative des courbes de l'assimilation des gaz chez des souris dont le gène CYP2E1 a été spécifiquement inactivé et des souris normales, induites par le phénobarbital. En ce qui a trait au modèle pharmacocinétique pour le chien, on a considéré que le coefficient de partage entre le sang et l'air, chez cette espèce, était semblable au coefficient chez le rat, bien que la concentration de chloroalcanes de faible poids moléculaire soit normalement plus élevée chez les petites espèces, probablement en raison de variations de leur combinaison à l'hémoglobine. De même, dans ce modèle, les vitesses locales de métabolisation chez le chien ont été fondées sur la distribution hépatique et rénale du CYP2E1 chez les rats.

La caractérisation de la relation exposition/réponse pour le cancer et les autres manifestations (non-cancer) se fonde sur l'incidence accrue des paramètres pertinents de mesure (kystes lipidiques chez les chiens et tumeurs rénales chez les rats) pour un petit nombre de doses. Cependant, la dose à laquelle on a observé, dans cette étude, des effets non cancéreux est semblable à celles auxquelles correspondent les effets minimaux signalés de réaction prolifératives dans les organes cibles d'autres espèces.

3.4 Conclusions

LCPE 1999, 64*a*) : D'après les données disponibles, le chloroforme ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou en une concentration ou dans des conditions ayant ou de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique. En conséquence, le chloroforme n'est pas considéré comme « toxique » au sens de l'alinéa 64*a*) de la LCPE 1999.

LCPE 1999, 64*b*) : D'après les données disponibles, le chloroforme ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou en une concentration ou dans des conditions constituant ou de nature à constituer un danger pour l'environnement essentiel à la vie. En conséquence, le chloroforme n'est pas considéré comme « toxique » au sens de l'alinéa 64*b*) de la LCPE 1999.

LCPE 1999, 64*c*) : D'après les données disponibles, le chloroforme ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou en une concentration ou dans des conditions constituant ou de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines. En conséquence, le chloroforme n'est pas considéré comme « toxique » au sens de l'alinéa 64*c*) de la LCPE 1999.

Conclusion générale: D'après l'information disponible, le chloroforme n'est pas considéré comme « toxique » au sens de l'article 64 de la LCPE 1999.

3.5 Considérations relatives au suivi (mesures à prendre)

Étant donné que le chloroforme n'est pas considéré comme « toxique » au sens de l'article 64 de la LCPE 1999, la recherche d'options pour réduire l'exposition en vertu de la LCPE 1999 n'est pas considérée comme prioritaire pour le moment. Cependant, cette conclusion se fonde sur les utilisations actuelles du produit; il faudrait donc continuer de surveiller les rejets de ce composé pour s'assurer que l'exposition n'augmente pas notablement.

Comme on estime que la douche est la principale source de la dose journalière totale de chloroforme par l'eau potable, les mesures visant à réduire l'apport de cette source seront des plus efficaces pour réduire au minimum l'exposition du grand public.

4.0 BIBLIOGRAPHIE

ACFPC (Association canadienne des fabricants de produits chimiques). 1992. *Reducing emissions. 1992 emissions inventory and five year projections*, Ottawa (Ont.).

Ade, P., C. Guastadisegni, E. Testai et L. Vittozzi. 1994. Multiple activation of chloroform in kidney microsomes from male and female DBA/2J mice, *J. Biochem. Toxicol.* 9(6): 289-295.

AET (Alliance for Environmental Technology). 1998. Trends in world bleached chemical pulp production: 1990-1998 (www.aet.org/science/trends_1998.html).

Aggazzotti, G., G. Fantuzzi, P.L. Tartoni et G. Predieri. 1990. Plasma chloroform concentrations in swimmers using indoor swimming pools, *Arch. Environ. Health* 45(3): 175-179.

Agustin, J.S. et C.Y. Lim-Sylianco. 1978. Mutagenic and clastogenic effects of chloroform, *Bull. Phil. Biochem. Sci.* 1: 17-23.

Ahmed, A.E., V.L. Kubic et M.W. Anders. 1977. Metabolism of haloforms to carbon monoxide: I. *In vitro* studies, *Drug Metab. Dispos.* 5(2): 198-204.

Alberta Environment. 1996. Base de données sur la protection de l'environnement de l'Alberta. Edmonton (Alb.).

Allard, U. et L. Andersson. 1992. Exposure of dental personnel to chloroform in root-filling procedures, *Endod. Dent. Traumatol.* 8: 155-159.

Alphei, J. et S. Scheu. 1993. Effects of biocidal treatments on biological and nutritional properties of a mull-structured woodland soil, *Geoderma* 56(1-4): 435-448.

Althaus, F.R., S.D. Lawrence, G.L. Sattler, D.G. Longfellow et H.C. Pitot. 1982. Chemical quantification of unscheduled DNA synthesis in cultured hepatocytes as an assay for the rapid screening of potential chemical carcinogens, *Cancer Res.* 42: 3010-3015.

Ames, B.N. et L.S. Gold. 1990. Chemical carcinogenesis: too many rodent carcinogens. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87: 7772-7776.

Ames, B.N. et L.S. Gold. 1996. Correspondance au sujet de : E. Farber, Cell proliferation as a major risk factor for cancer: a concept of doubtful validity, *Cancer Res.*, 55: 3759-3762, 1995 [courrier des lecteurs], *Cancer Res.* 56: 4267-4269.

Ames, B.N., M.K. Shigenaga et L.S. Gold. 1993. DNA lesions, inducible DNA repair, and cell division: three factors in mutagenesis and carcinogenesis, *Environ. Health Perspect.* 101 (suppl. 5): 35-44.

Amet, Y., F. Berthou, G. Fournier, Y. Dreano, L. Bardou, J. Cledes et J.-F. Menez. 1997. Cytochrome P450 4A and 2E1 expression in human kidney microsomes, *Biochem. Pharmacol.* 53: 765-771.

Ammann, P. et G.L. Kedderis. 1997. Chloroform-induced DNA double-strand breaks in freshly isolated male B6C3F1 mouse and F-344 rat hepatocytes, *Toxicologist* 36 (1 partie 2): 223 (résumé 1131).

Andelman, J.B. 1985. Human exposures to volatile halogenated organic chemicals in indoor and outdoor air, *Environ. Health Perspect.* 62: 313-318.

Anders, M.W., J.L. Stevens, R.W. Sprague, Z. Shaath et A.E. Ahmed. 1978. Metabolism of haloforms to carbon monoxide: II. *In vitro* studies, *Drug Metab. Dispos.* 6(5): 556-560.

Anderson, D.R. et E.W. Lusty. 1980. *Acute toxicity and bioaccumulation of chloroform to four species of freshwater fish*, Batelle Pacific Northwest Laboratory, Richland (Wash.) (rapport 701).

Anderson, L., D. Bayliss, C.W. Chen, J.P. Coleman, I.W.F. Davidson, D.A. Gray, S.D. Lee, S. Rosenthal, C. Sakai et S.B. Wilbur. 1985. *Health assessment document for chloroform*, U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park (N.C.) (EPA/600/8-84/004 F).

Armstrong, D.W. et T. Golden. 1986. Determination of distribution and concentration of trihalomethanes in aquatic recreational and therapeutic facilities by electron capture GC, *Mag. Liq. Gas Chromatogr.* 4(7): 652-655.

Ashley, D.L., M.A. Bonin, F.L. Cardinali, J.M. McGraw et J.V. Wooten. 1994. Blood concentrations of volatile organic compounds in a nonoccupationally exposed U.S. population and in groups with suspected exposure, *Clin. Chem.* 40(7): 1401-1404.

Athanasiou, K. et S.A. Kyrtopoulos. 1981. Induction of sister chromatid exchange by non-mutagenic carcinogens, *NATO Adv. Stud. Inst. Ser. A*, 40: 557-562.

Atkinson, R. 1990. *Lifetimes and fates of toxic air contaminants in California's atmosphere*, California State Air Resources Board, Sacramento (Calif.) (rapport ARB/R-90/441; NTIS n° PB90-253204).

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). 1995. *Toxicological profile for chloroform*, Atlanta (Ga.).

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). 1996. *Toxicological profile for chloroform (update). Draft for public comment*, Atlanta (Ga.).

Baker, S.U. et A.M. Bonin. 1981. Study of 42 coded compounds with the *Salmonella*/mammalian microsome assay. *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, Prog. Mutat. Res. 1: 249-260.

Bannerjee, S., S.H. Yalkowski et S.C. Valvani. 1980. Water solubility and octanol/water partition coefficients of organics. Limitations of the solubility-partition coefficient correlation, *Environ. Sci. Technol.* 14: 1227-1229.

Barker, J.F. 1988. *Organic contaminants in groundwaters affected by landfill leachates*, Institute for Ground Water Research, Department of Earth Sciences, Université de Waterloo, Waterloo (Ont.), p. 200-206.

Barrows, M.E., S.R. Petrocelli, K.J. Macek et J.J. Carroll. 1980. Bioconcentration and elimination of selected water pollutants by bluegill sunfish (*Lepomis macrochirus*). *In* : R. Haque (éd.), *Dynamics, exposure, and hazard assessment of toxic chemicals*, Ann Arbor Science Publ., Ann Arbor (Mich.), p. 379-392.

B.C. MOE (ministère de l'Environnement de la Colombie-Britannique). 1989. Communication personnelle de M.J. Clark, Victoria (C.-B.).

B.C. MOE (ministère de l'Environnement de la Colombie-Britannique). 1996. Système de base de données SEAM, Service de la protection de l'environnement, Victoria (C.-B.).

Bell, R.W., R.D. Chapman, B.D. Krusschel et M.J. Spencer. 1993. *Windsor air quality study. Personal exposure survey results*, Direction de la science et de la technologie, ministère de l'Environnement et de l'Énergie de l'Ontario, Toronto (Ontario).

Benoit, F.M., H. Nicolidakis, C. Cardinall, C. Alleyne et B. Mori. 1997. Characterization of chloroform levels in the breathing zone of showers by GC/MS. Présenté à la 45e Conférence de l'American Society for Mass Spectrometry sur la spectrométrie de masse et les sujets connexes, Palm Springs (Calif.).

Benoit, F.M., H. Nicolidakis, C. Cardinall, C. Alleyne et B. Mori. 1998. Characterization of human exposure to chloroform in an experimental shower by breath analysis. Presenté à la 46e Conférence de l'American Society for Mass Spectrometry sur la spectrométrie de masse et les sujets connexes, Orlando (Fla.), du 31 mai au 4 juin 1998.

Birge, W.J., J.A. Black et D.M. Bruser. 1979. *Toxicity of organic chemicals to embryo-larval stages of fish*, U.S. Environmental Protection Agency, Washington (D.C.) (EPA-560/11-79-007).

Birge, W.J., J.A. Black et R.A. Kuehne. 1980. *Effects of organic compounds on amphibian reproduction*, Water Resources Research Institute, Université du Kentucky, Lexington (Ky.) (rapport 121).

Black, J.A., W.J. Birge, W.E. McDonnell, A.G. Westerman, B.A. Ramey et D.M. Bruser. 1982. *The aquatic toxicity of organic compounds to embryo-larval stages of fish and amphibians*, Water Resources Research Institute, Université du Kentucky, Lexington (Ky.) (rapport 133).

Blancato, J.N. et N. Chiu. 1994. Use of pharmacokinetic models to estimate internal doses from exposure. *In* : R. Wang (éd.), *Drinking water contaminants and health: Integration of exposure assessment, toxicology, and risk assessment*, Marcel Dekker, Inc., New York (N.Y.) p. 217-239.

Bouwer, E.J. et P.L. McCarty. 1983. Transformations of 1- and 2-carbon halogenated aliphatic organic compounds under methanogenic conditions, *Appl. Environ. Microbiol.* 45(4): 1286-1294.

Bouwer, E.J. et P.L. McCarty. 1984. Modeling of trace organics biotransformation in the subsurface, *Ground Water* 22: 433-440.

Bouwer, E.J., B.E. Rittmann et P.L. McCarty. 1981. Anaerobic degradation of halogenated 1- and 2-carbon organic compounds, *Environ. Sci. Technol.* 15(5): 596-599.

Brady, J.F., D. Li, H. Ishizaki, M. Lee, S.M. Ning, F. Xiao et C.S. Yang. 1989. Induction of cytochromes P450IIE1 and P450IIB1 by secondary ketones and the role of P450IIE1 in chloroform metabolism, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 100: 342-349.

Brennan, R.J. et R.H. Schiestl. 1998. Chloroform and carbon tetrachloride induce intrachromosomal recombination and oxidative free radicals in *Saccharomyces cerevisiae*, *Mutat. Res.* 397(2): 271-278.

Bringmann, G. et R. Kühn. 1977. Grenzwerte der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Grünalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im Zellvermehrungshemmtest, *Z. Wasser-Abwasser Forsch.* 10: 87-98.

Bringmann, G. et R. Kühn. 1978. Limiting values for the noxious effects of water pollutant material to blue algae (*Microcystis aeruginosa*) and green algae (*Scenedesmus quadricauda*) in the cell multiplication inhibition test. *Vom Wasser* 50: 45-60.

Brooks, T.M. et B.J. Dean. 1981. Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay with preincubation. *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, *Prog. Mutat. Res.* 1: 261-270.

Brown, B.R., I.G. Sipes et M.A. Sagalyn. 1974. Mechanisms of acute hepatic toxicity: Chloroform, halothane and glutathione, *Anesthesiology* 41(6): 554-561.

Brown, D.M., P.F. Langley, D. Smith et D.C. Taylor. 1974. Metabolism of chloroform. I. The metabolism of ^{14}C-chloroform by different species, *Xenobiotica* 4(3): 151-163.

Brown, R.P., M.D. Delp, S.L. Lindstedt, L.R. Rhomber et R.P. Beliles. 1997. Physiological parameter values for physiologically based pharmacokinetic models, *Toxicol. Ind. Health* 13: 407-484.

Brugnone, F., L. Perbellini, C. Guiliari, M. Cerpelloni et M. Soave. 1994. Blood and urine concentrations of chemical pollutants in the general population, *Med. Lav.* 85(5): 370-389.

Brusick, D.J., J. Ashby, F.J. De Serres, P.H.M. Lohman, T. Matsushima, B.E. Matter, M.L. Mendelson, D.H. Moore II, S. Nesnow et M.D. Waters. 1992. A method for combining short-term genotoxicity test data, *Mutat. Res.* 266: 1-6 [cité dans ILSI, 1997].

Buhler, R., K. Lindros, A. Nordling, I. Johansson et M. Ingelman-Sundberg. 1992. Zonation of cytochrome P450 isozyme expression and induction in rat liver, *Eur. J. Biochem.* 204: 407-412.

Bull, R.J., J.M. Brown, E.A. Meierhenry, T.A. Jorgenson, M. Robinson et J.A. Stober. 1986. Enhancement of the hepatotoxicity of chloroform in B6C3F1 mice by corn oil: implications for chloroform carcinogenesis, *Environ. Health Perspect.* 69: 49-58.

Bunce, N. 1996. Atmospheric properties of substances on the Priority Substances List #2 (PSL2). Rapport à Environnement Canada. Université de Guelph, Guelph (Ontario), 13 p.

Butler, T.C. 1961. Reduction of carbon tetrachloride *in vivo* and reduction of carbon tetrachloride and chloroform *in vitro* by tissues and tissue constituents, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 134: 311-319.

Butterworth, B.E. 1996. Correspondance au sujet de : E. Farber, Cell proliferation as a major risk factor for cancer: a concept of doubtful validity, *Cancer Res.*, 55: 3759-3762, 1995 [courrier des lecteurs], *Cancer Res.* 56: 4270-4272.

Butterworth, B.E., T. Smith-Oliver, L. Earle, D.J. Loury, R.D. White, D.J. Doolittle, P.K. Working, R.C. Cattley, R. Jirtle, G. Michalopoulos et S. Strom. 1989. Use of primary cultures of human hepatocytes in toxicology studies, *Cancer Res.* 49: 1075-1084.

Butterworth, B.E., M.V. Templin, A.A. Constan, C.S. Sprankle, B.A. Wong, L.J. Pluta, J.I. Everitt et L. Recio. 1998. Long-term mutagenicity studies with chloroform and dimethylnitrosamine in female lacI transgenic B6C3F1 mice, *Environ. Mol. Mutagen.* 31(3): 248-256.

Callahan, C.A., M.A. Shirazi et E.F. Neuhauser. 1994. Comparative toxicity of chemicals to earthworms, *Environ. Toxicol. Chem.* 13(2): 291-298.

Callen, D.F., C.R. Wolf et R.M. Philpot. 1980. Cytochrome P-450 mediated genetic activity and cyto-toxicity of seven halogenated aliphatic hydrocarbons in *Saccharomyces cerevisiae*, *Mutat. Res.* 77: 55-63.

Carmichael, V. 1996. Lettre à J. Sealey, Division des substances environnementales, Santé Canada, 29 juillet 1996, Division de la protection de la santé et de la sécurité, ministère de la Santé et ministère chargé des personnes âgées de la Colombie-Britannique.

CCMRE (Conseil canadien des ministres des ressources et de l'environnement). 1992. Recommandation pour la qualité des eaux au Canada : mise à jour (mars 1992). Annexe X, Groupe de travail sur les recommandations pour la qualité des eaux, Environnement Canada, Ottawa (Ontario), mars 1987.

Chowhan, P. 1999. Communication personnelle (note de service), Bureau de la sécurité des produits, Direction de l'hygiène du milieu, Santé Canada.

Chu, I., V. Secours, I. Marino et D.C. Villeneuve. 1980. The acute toxicity of four trihalomethanes in male and female rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 52: 351-353.

Chu, I., D.C. Villeneuve, V.E. Secours et G.C. Becking. 1982a. Toxicity of trihalomethanes. I. The acute and subacute toxicity of chloroform, bromodichloromethane, chlorodibromomethane and bromoform in rats, *J. Environ. Sci. Health* B17: 205-224.

Chu, I., D.C. Villeneuve, V.E. Secours, G.C. Becking et V.E. Valli. 1982b. Trihalomethanes: II. Reversibility of toxicological changes produced by chloroform, bromodichloromethane, chlorodibromomethane and bromoform in rats, *J. Environ. Sci. Health* B17(3): 225-240.

Clemens, T.L., R.N. Hill, L.P. Bullock, W.D. Johnson, L.G. Sultatos et E.S. Vessell. 1979. Chloroform toxicity in the mouse: Role of genetic factors and steroids, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 48: 117-130.

Cohen, S.M. 1995. Role of cell proliferation in regenerative and neoplastic disease, *Toxicol. Lett.* 82/83: 15-21.

Cohen, S.M. et L.B. Ellwein. 1990. Cell proliferation in carcinogenesis, *Science* 249: 1007-1011.

Cohen, S.M. et L.B. Ellwein. 1991. Genetic errors, cell proliferation, and carcinogenesis, *Cancer Res.* 51: 6493-6505.

Cohen, S.M. et L.B. Ellwein. 1996. Correspondance au sujet de : E. Farber, Cell proliferation as a major risk factor for cancer: a concept of doubtful validity, Cancer Res., 55: 3759-3762, 1995 [courrier des lecteurs], *Cancer Res.* 56: 4269-4270.

Colacci, A., S. Bartoli, B. Bonora, L. Guidotti, G. Lattanzi, M. Mazzullo, A. Niero, P. Perocco, P. Silingardi et S. Grilli. 1991. Chloroform bioactivation leading to nucleic acids binding, *Tumori* 77: 285-290.

Comba, M.E., V.S. Palabricia et K.L.E. Kaiser. 1993. *Tracking bleached kraft mill effluent with volatile hydrocarbons: The Jackfish Bay example*. Nearshore-offshore Interaction Project, Lakes Research Branch, National Water Research Institute, Burlington (Ontario) [Contribution de l'INRE].

Commission consultative auprès des ministres pour les substances d'intérêt prioritaire. 1995. Rapport de la Commission consultative sur la deuxième liste de substances d'intérêt prioritaire dans le cadre de la LCPE. Gouvernement du Canada, Ottawa (Ontario), 26 p.

Concord Environmental Corporation. 1992. *Results of a national pilot survey of airborne volatile organic compounds in Canadian residences*, vol. 1 et 2, Downsview (Ontario) (CE J2431).

Condie, L.W., C.L. Smallwood et R.D. Laurie. 1983. Comparative renal and hepatotoxicity of halomethanes: bromodichloromethane, bromoform, chloroform, dibromochloromethane and methylene chloride, *Drug Chem. Toxicol.* 6(96): 563-578.

Conor Pacific Environmental. 1998. *A report on multimedia exposures to selected PSL2 substances*. Préparé par Conor Pacific Environmental (auparavant Bovar Environmental) et Maxxam Analytics Inc. pour Santé Canada, Ottawa (Ontario) [Projet 741-6705; contrat DSS dossier 025SS.H4078-6-C574].

Constan, A.A., C.S. Sprankle, J.M. Peters, G.L. Kedderis, J.I. Everitt, B.A. Wong, F.L. Gonzalez et B.E. Butterworth. 1999. Metabolism of chloroform by cytochrome P450 2E1 is required for induction of toxicity in the liver, kidney, and nose of male mice, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 160: 120-126.

Corley, R.A., A.L. Mendrala, F.A. Smith, D.A. Staats, M.L. Gargas, R.B. Conolly, M.E. Andersen et R.H. Reitz. 1990. Development of a physiologically based pharmacokinetic model for chloroform, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 103: 512-527.

Cortés, F., S. Mateos et P. Escalza. 1985. C-Mitosis, chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges induced by chloroform in root-tip cells of *Allium cepa*, *Cytobios* 44: 231-237.

Cowgill, U.M. et D.P. Milazzo. 1991. The sensitivity of *Ceriodaphnia dubia* and *Daphnia magna* to seven chemicals utilizing the three-brood test, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 20(2): 211-217.

Cowgill, U.M., D.P. Milazzo et B.D. Landenberger. 1989. Toxicity of nine benchmark chemicals to *Skeletonema costatum*, a marine diatom, *Environ. Toxicol. Chem.* 8(5): 451-456.

Cowgill, U.M., D.P. Milazzo et B.D. Landenberger. 1991. The sensitivity of *Lemna gibba* G-3 and four clones of *Lemna minor* to eight common chemicals using a 7-day test, *Res. J. Water Pollut. Control Fed.* 63(7): 991-998.

Crawford, R.J. et M.N. Stryker. 1988. Factors that affect the generation of chloroform in bleaching, TAPPI (*Tech. Assoc. Pulp Pap. Ind.*) J. 71(11): 151-159.

Crawford, R.J., V.J. Dallons, A.K. Jain et S.W. Jett. 1991. Chloroform generation at bleach plants with high chlorine dioxide substitution or oxygen delignification, *TAPPI (Tech. Assoc. Pulp Pap. Ind.) J.* 74(4): 159-163.

Cresteil, T., P. Beaune, J.P. Leroux, M. Lange et D. Mansuy. 1979. Biotransformation of chloroform by rat and human liver microsomes: *in vitro* effect on some enzyme activities and mechanisms of irreversible binding to macromolecules, *Chem.-Biol. Interact.* 24: 153-165.

Crookes, M.J., B. Willis, P.D. Howe et S.D. Dobson. 1994. *Environmental hazard assessment: Chloroform*, BRE Bookshop, Garston, Watford (R.-U.).

Cunningham, M.L. et H.B. Matthews. 1995. Cell proliferation as a determining factor for the carcinogenicity of chemicals: Studies with mutagenic carcinogens and mutagenic noncarcinogens, *Toxicol. Lett.* 82/83: 9-14.

Dabeka, R.W., J.B.S. Conacher, J. Salimen, G.R. Nixon, G. Riedel, R. Crocker et G. Dubé. 1992. Survey of bottled drinking water sold in Canada. Part 1. Lead, cadmium, arsenic, aluminum and fluoride, *J. Assoc. Off. Anal. Chem. Int.* 75(6): 949-953.

Daft, J.L. 1988a. Rapid determination of fumigant and industrial chemical residues in food, *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 71(4): 748-760.

Daft, J.L. 1988b. Fumigant contamination during large-scale food sampling for analysis, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 17: 177-188.

Dahlman, O., L. Haglind, R. Mörck, F. de Sousa et L. Strömberg. 1993. Chemical composition of effluents from chlorine dioxide-bleaching of kraft pulps before and after secondary treatment, *Colloque international de l'EUCEPA sur l'environnement*, Paris, p. 193-215.

Daniel, M.R. et J.M. Dehnel. 1981. Cell transformation test with baby hamster kidney cells. *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, *Prog. Mutat. Res.* 1: 626-637.

Dann, T. 1998. Communication personnelle. Fichier Excel de données sur le chloroforme du Programme national de surveillance de la pollution atmosphérique, Environnement Canada, Ottawa (Ontario).

Darnerud, P.O., B.O. Lund, E.B. Brittebo et I. Brandt. 1989. 1,2-Dibromoethane and chloroform in the rainbow trout (*Salmo gairdneri*): Studies on the distribution of nonvolatile and irreversibly bound metabolites, *J. Toxicol. Environ. Health* 26(2): 209-221.

De Biasi, A., M. Sbraccia, J. Keizer, E. Testai et L. Vittozzi. 1992. The regioselective binding of CHCl3 reactive intermediates to microsomal phospholipids, *Chem.-Biol. Interact.* 85(2-3): 229-242.

Decisioneering, Inc. 1996. Crystal Ball Version 4.0c. User Manual (guide de l'utilisateur), Denver (Colo.), 286 p.

de Groot, H. et T. Noll. 1989. Halomethane hepatotoxicity: Induction of lipid peroxidation and inactivation of cytochrome P-450 in rat liver microsomes under low oxygen partial pressure, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 97: 530-537.

Denman, C. 1999. Communication personnelle. Bureau de l'évaluation des produits pharmaceutiques, Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada.

Derwent, R.G. et A.E.J. Eggleton. 1978. Halocarbon lifetimes and concentration distributions calculated using a two-dimensional tropospheric model, *Atmos. Environ.* 12(6-7): 1261-1269.

DHM (Direction de l'hygiène du milieu). 1998. Exposure factors for assessing total daily intake of Priority Substances by the general population of Canada, rapport inédit, Section des substances d'intérêt prioritaire, Santé Canada, Ottawa (Ontario).

Diamond, M.L., D.J. Poulton, D. Mackay et F.A. Stride. 1994. Development of a mass balance model of the fate of 17 chemicals in the Bay of Quinte, *J. Great Lakes Res.* 20(4): 643-666.

Diaz-Gomez, M.I. et J.A. Castro. 1980. Covalent binding of chloroform metabolites to nuclear proteins: No evidence for binding to nucleic acids, *Cancer Lett.* 9: 213-218.

Dicker, E., T. McHugh et A.I. Cederbaum. 1991. Increased catalytic activity of cytochrome P-450IIE1 in pericentral hepatocytes compared to periportal hepatocytes isolated from pyrazole-treated rats, *Biochim. Biophys. Acta* 1073: 316-323.

DiRenzo, A.B., A.J. Gandolfi et I.G. Sipes. 1982. Microsomal bioactivation and covalent binding of aliphatic halides to DNA, *Toxicol. Lett.* 11: 243-252.

Dix, K. et S.J. Borghoff. 1995. Comparison of gavage vehicle-dependent chloroform ($CHCl_3$) tissue dosimetry in mice and rats, *Toxicologist* 15: 268 (résumé).

Dix, K., J.E. Murphy et S.J. Borghoff. 1994. Vehicle dependence of chloroform ($CHCl_3$) tissue dosimetry following oral gavage in male F344 rats, *Toxicologist* 14: 275 (résumé).

Dorman, D.C., K.L. Miller, A. D'Antonio, R.A. James et K.L. Morgan. 1997. Chloroform-induced olfactory mucosal degeneration and osseous ethmoid hyperplasia are not associated with olfactory deficits in Fischer 344 rats, *Toxicology* 122(1-2): 39-50.

Dural, N.H. et D. Peng. 1995. *Competitive adsorption of chlorinated aliphatic hydrocarbons from aqueous mixtures onto soil*, Department of Chemical Engineering, Cleveland State University (Ohio), p. 528-537.

Edwards, P.R., I. Campbell et G.S. Milne. 1982. The impact of chloromethanes on the environment, Part 3: Chloroform and carbon tetrachloride, *Chem. Ind.* 18: 714-718.

EHRT (Environmental Health Research and Testing Inc.). 1988. *Chloroform reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered by gavage*. Parrainé par le National Toxicology Program (étude NTP-86-FACB-052; publication NTIS PB89-148639).

Eisenreich, S.J., B.B. Looney et J.D. Thornton. 1981. Airborne organic contaminants of the Great Lakes ecosystem, *Environ. Sci. Technol.* 15(1): 30-38.

Eitzer, B.D. 1994. *Volatile organic chemical emissions at waste composting facilities*, Connecticut Agricultural Experiment Station, New Haven (Conn.) (rapport WP94.05).

Enright, A.M. 1995. Carbon tetrachloride and chloroform induced toxicity and DNA strand breaks in primary Fischer 344 rat, B6C3F1 mouse, and human hepatocytes and three immortalized human liver epithelial cell lines, *Diss. Abstr. Int.* B 56(4): 1973.

Environnement Canada. 1992. Règlements sur les dioxines et les furannes chlorés dans les effluents des fabriques de pâtes et papiers (DORS/92-267), *Gazette du Canada*, partie II, vol. 26, nº 11, p. 1940-1952, Imprimeur de la Reine pour le Canada, Ottawa (Ontario).

Environnement Canada. 1996a. *Compliance and enforcement report*, vol. 1, chap. 3, Reporting and Information Management, Enforcement Branch, Ottawa (Ontario) (www.ec.gc.ca/enforce/report/index.htm).

Environnement Canada. 1996b. Rapport sommaire sur la base nationale de données sur la qualité des eaux (NAQUADAT), données sur les eaux de surface. Ottawa (Ontario).

Environnement Canada. 1997a. *Évaluations environnementales des substances d'intérêt prioritaire conformément à la* Loi canadienne sur la protection de l'environnement, Guide version 1.0 — mars 1997, Division de l'évaluation des produits chimiques, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Hull (Qué.) [EPS 2/CC/3F].

Environnement Canada. 1997b. *Résultats des enquêtes industrielles effectuées sous le régime de l'article 16 de la LCPE concernant la deuxième liste des substances d'intérêt prioritaire et le phtalate di(2-éthylhexyle) phthalate*, Section des méthodes d'utilisation des produits chimiques commerciaux, Hull (Québec).

Environnement Canada. 1997c. Avis concernant la liste 2 des substances d'intérêt prioritaire et le phtalate de di(2-éthylhexyle), *Gazette du Canada*, partie I, 15 février 1997, p. 366-368.

Environnement Canada. 1999a. Loi canadienne sur la protection de l'environnement — *Priority Substances List supporting document for the environmental assessment of chloroform*, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Hull (Québec).

Environnement Canada. 1999b. Base de données SIE (surveillance des incidences environnementales).

Environnement Canada et Santé Canada. 2000. Publication concernant l'évaluation d'une substance — Chloroforme — inscrite sur la Liste prioritaire (paragraphe 77(1) de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (1999)), *Gazette du Canada*, partie I, le 3 juin, 2000. p. 1709-1711.

Enviro-Test Laboratories. 1992. *Windsor area background study: analysis of food products for target organic and inorganic parameters*. Préparé pour le Programme national d'assainissement des lieux contaminés, Direction générale de la protection de la santé, Santé et Bien-être Canada, Ottawa (Ontario), 8 mai 1992 (nº de référence 92-E1052.REP).

Enviro-Test Laboratories. 1993. *Ville-Mercier background study: analysis of food products for target organic and inorganic parameters*. Préparé pour le Programme national d'assainissement des lieux contaminés, Direction générale de la protection de la santé, Santé et Bien-être Canada, Ottawa (Ontario), 14 juin 1993 (nº de référence E3-02-147.REP).

Erickson, M.D., B.S.H. Harris, E.D. Pellizzari, K.B. Tomer, R.D. Wadell et D.A. Whitaker. 1980. *Acquisition and chemical analysis of mother's milk for selected toxic substances*, Research Triangle Institute, Research Triangle Park (N.C.), décembre 1980 (rapport 560/13-80-029).

Evans, D.B. 1995. Halothane and rouge: an alternative to chloroform and rouge as a disclosing medium, *J. Prosthet. Dent.* 74(2): 209-211.

Farber, E. 1996. Correspondance au sujet de : E. Farber, Cell proliferation as a major risk factor for cancer: a concept of doubtful validity, *Cancer Res.*, 55: 3759-3762, 1995 [réponse au courrier des lecteurs], Cancer Res. 56: 4272-4274.

Flathman, P.E. et J.R. Dahlgran. 1981. Anaerobic degradation of halogenated 1- and 2-carbon organic compounds, *Environ. Sci. Technol.* 16: 130.

Fry, B.J., T. Taylor et D.E. Hathway. 1972. Pulmonary elimination of chloroform and its metabolite in man, *Arch. Int. Pharmacodyn.* 196: 98-111.

Fujie, K., T. Aoki et M. Wada. 1990. Acute and subacute cytogenetic effects of the trihalomethanes on rat bone marrow cells *in vivo*, *Mutat. Res.* 242: 111-119.

Fujie, K., T. Aoki et S. Mae. 1993. Sister-chromatid exchanges induced by trihalomethanes in rat erythroblastic cells, *Mutat. Res.* 300: 241-246.

Gälli, R. et P.L. McCarty. 1989. Biotransformation of 1,1,1-trichloroethane, trichloromethane, and tetrachloromethane by a *Clostridium* sp., *Appl. Environ. Microbiol.* 55(4): 837-844.

Garner, R.C., A. Welch et C. Pickering. 1981. Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay. *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, Prog. *Mutat. Res.* 1: 280-284.

Gatehouse, D. 1981. Mutagenic activity of 42 coded compounds in the "microtiter" fluctuation test. *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, Prog. *Mutat. Res.* 1: 376-386.

Gearhart, J.M., C. Seckel et A. Vinegar. 1993. *In vivo* metabolism of chloroform in B6C3F1 mice determined by the method of gas uptake: The effects of body temperature on tissue partition coefficients and metabolism, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 119: 258-266.

Gessford, D. 1997. Communication personnelle. Dow Chemical Company, Midland (Mich.).

Giardino, N.J. et J.B. Andelman. 1996. Characterization of the emissions of trichloroethylene, chloroform, and 1,2-dibromo-3-chloropropane in a full-size experimental shower, *J. Expos. Anal. Environ. Epidemiol.* 6(4): 413-423.

Gocke, E., M.-T. King, K. Eckhardt et D. Wild. 1981. Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European Communities, *Mutat. Res.* 90: 91-109.

Gollapudi, B.B., B.L. Yano, S.J. Day, V.A. Linscombe, K.M. Jackson et J.S. Bus. 1999. Response of the transgenic p53+/- mouse 26-week carcinogenicity assay to chloroform, *Toxicologist* 48(1-S): 369 (résumé 1740).

Gossett, J.M. 1985. *Anaerobic degradation of C1 and C2 chlorinated hydrocarbons*, Air Force Office of Scientific Research, Bolling Air Force Base, Washington (D.C.) (rapport ESL-TR-85-38).

Gossett, J.M. 1987. Measurement of Henry's law constant for C1 and C2 chlorinated hydrocarbons, *Environ. Sci. Technol.* 21: 202-206.

Gradiski, D., P. Bonnet, G. Raoult et J.L. Magadur. 1978. Toxicité aiguë comparée par inhalation des principaux solvants aliphatiques chlorés, *Arch. Mal. Prof. Méd. Trav. Sécur. Soc.* 39: 249-257.

Grathwohl, P. 1990. Influence of organic matter from soils and sediments from various origins on the sorption of some chlorinated aliphatic hydrocarbons: Implications on K_{oc} correlations, *Environ. Sci. Technol.* 24: 1687-1693.

Green, M.H.L. 1981. A differential killing test using an improved repair–deficient strain of *Escherichia coli*. *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, *Prog. Mutat. Res.* 1: 183-194.

Greim, H., S.D. Bimboe, G. Egert, W. Göggelmann et M. Krämer. 1977. Mutagenicity and chromosomal aberrations as an analytical tool for *in vitro* detection of mammalian enzyme-mediated formation of re-active metabolites, *Arch. Toxicol.* 39: 159-169.

Gualandi, G. 1984. Genotoxicity of the free-radical producers CCl_4 and lipoperoxidation in *Aspergillus nidulans*, *Mutat. Res.* 136: 109-114.

Guengerich, F.P., D.H. Kim et M. Iwasaki. 1991. Role of human cytochrome P-450 IIE1 in the oxidation of many low molecular weight cancer suspects, *Chem. Res. Toxicol.* 4: 168-179.

Gürtler, K.R. et K. Kleinermanns. 1994. Photooxidation of exhaust pollutants: ii. Photooxidation of chloromethanes, degradation efficiencies, quantum yields and products, *Chemosphere* 28(7): 1289-1298.

Hard, G.C. et D.C. Wolf. 1999. Re-evaluation of the chloroform 2-year drinking water bioassay in Osborne-Mendel rats indicates that sustained renal tubule injury is associated with renal tumor development, *Toxicologist* 48(1-S): 30 (résumé 140).

Hard, G.C., G.A. Boorman et D.C. Wolf. Sous presse. Re-evaluation of the 2-year chloroform drinking water carcinogenicity bioassay in Osborne-Mendel rats supports chronic renal tubule injury as the mode of action underlying the renal tumor response, *Toxicol. Sci.*

Hart, K.J., A.B. Dindal et R.R. Smith. 1996. Monitoring volatile organic compounds in flue gas using direct sampling ion trap mass spectrometry, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 10(3): 352-360.

Hatch, G.C., D.D. Mamay, M.L. Ayer, B.C. Casto et S. Nesnow. 1983. Chemical enhancement of viral transformation in Syrian hamster embryo cells by gaseous and volatile chlorinated methanes and ethanes, *Cancer Res.* 43: 1945-1950.

Heavner, D.L., W.T. Morgan et M.W. Ogden. 1996. Determination of volatile organic compounds and respirable suspended particulate matter in New Jersey and Pennsylvania homes and workplaces, *Environ. Int.* 22(2): 159-183.

Heikes, D.L. 1987. Purge and trap method for determination of volatile halocarbons and carbon disulfide in table-ready foods, *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 70(2): 215-226.

Heikes, D.L. et M.L. Hopper. 1986. Purge and trap method for determination of fumigants in whole grains, milled grain products, and intermediate grain-based foods, *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 69(6): 990-998.

Heikes, D.L., S.R. Jensen et M.E. Fleming-Jones. 1995. Purge and trap extraction with GC-MS determination of volatile organic compounds in table-ready foods, *J. Agric. Food Chem.* 43: 2869-2875.

Henderson, C.J., A.R. Scott, C.S. Yang et R.C. Wolf. 1989. Testosterone-mediated regulation of mouse renal cytochrome P-450 isoenzymes, *Biochem. J.* 278: 499-503.

Henteleff, M. 1999. Communication personnelle. Daishowa Marubeni International Ltd., Peace River (Alb.).

Hermens, J., E. Broekhuyzen, H. Canton et R. Wegman. 1985. Quantitative structure activity relationships and mixture toxicity studies of alcohols and chlorohydrocarbons: Effects on growth of *Daphnia magna*, *Aquat. Toxicol.* 6(3): 209-217.

Heywood, R., R.J. Sortwell, P.R.B. Noel, A.E. Street, D.E. Prentice, F.J.C. Roe, P.F. Wadsworth, A.N. Worden et N.J. Van Abbé. 1979. Safety evaluation of toothpaste containing chloroform. III. Long-term study in beagle dogs, *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 2: 835-851.

Hoechst. 1987. Chloroform. *Detection of gene mutations in somatic cells in culture. HGPRT-test with V79 cells*, Pharma Research Toxicology and Pathology, Hoechst Aktiengesellschaft. Laboratory (projet ID 86.1085; rapport Hoechst 87.0692; document TSCA FYI-OTS-0988-0635; microfiche OTS0000635).

Hoechst (Hoechst Celanese Group). 1988. *Inhalation embryotoxicity study of chloroform in Wistar rats*, Pharma Research Toxicology and Pathology. Remis à la société Dow Chemical. Présentation TSCA. « Initial submission: Inhalation embryotoxicity study with chloroform in Wistar rats with cover letter dated 072492 » (document ID 88-920005781; microfiche OTS0544564).

Hoechst (Hoechst Celanese Group). 1990. *Chloroform supplementary inhalation embryotoxicity study in Wistar rats*, Pharma Development Toxicology. Remis à la société Dow Chemical. Présentation TSCA. « Initial submission: Chloroform: Supplementary inhalation embryotoxicity study in Wistar rats (final report) with attachments and cover letter dated 122491 » (document ID 88-920000566; microfiche OTS0535017).

Hoechst (Hoechst Celanese Group). 1993. Présentation TSCA. « Support: Supplementary inhalation embryotoxicity study of chloroform in Wistar rats — study amendments, with cover letter dated 062593 » (document ID 89-930000184; microfiche OTS0535017-1).

Hong, J.Y., J. Pan, S.M. Ning et C.S. Yang. 1989. Molecular basis for the sex-related difference in renal N-nitrosodimethylamine demethylase in C3H/HeJ mice, *Cancer Res.* 49: 2973-2979.

Howe, R.B. 1995. *THRESH: A computer program to compute a reference dose from quantal animal toxicity data using the benchmark dose method*, ICF Kaiser Engineers, Inc., Ruston (La.).

Howe-Grant, M. (éd.). 1991. *Chlorocarbons, hydrocarbons (chloroform). Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology*, 4e éd., vol. 5. John Wiley and Sons, New York (N.Y.)

Hrutfiord, B.F. et A.R. Negri. 1990. Chemistry of chloroform formation in pulp bleaching: A review, *TAPPI (Tech. Assoc. Pulp Pap. Ind.) J.* 73(6): 219-225.

Hubbard, S.A., M.H.L. Green, B.A. Bridges, A.J. Wain et J.W. Bridges. 1981. Fluctuation test with S9 and hepatocyte activation. *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, *Prog. Mutat. Res.* 1: 361-370.

Hughes, J.B. 1992. *Anaerobic biotransformation of chlorinated aliphatics: Interactions with primary substrate utilization and effect of mixtures*, thèse de doctorat, University of Iowa, Iowa City (Iowa).

Hutchinson, T.C., J.A. Hellebust, D. Tam, D. Mackay, R.A. Mascarenhas et W.Y. Shiu. 1980. The correlation of the toxicity to algae of hydrocarbons and halogenated hydrocarbons with their physical-chemical properties, *Environ. Sci. Res.* 16: 577-586.

ICF Kaiser. 1999. *Development of a PBPK model for chloroform for human health risk assessment*, The K.S. Crump Group, Inc., ICF Kaiser, Ruston (La.). Rapport fait par contrat pour Santé Canada.

Ichinotsubo, D., H. Mower et M. Mandel. 1981a. Testing of a series of paired compounds (carcinogen and non-carcinogenic structural analog) by DNA repair-deficient *E. coli* strains. *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, *Prog. Mutat. Res.* 1: 195-198.

Ichinotsubo, D., H. Mower et M. Mandel. 1981b. Mutagen testing of a series of paired compounds with the Ames *Salmonella* testing system. *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, Prog. Mutat. Res. 1: 298-301.

ICRP (Commission internationale de protection radiologique). 1992. *Report of the task group on reference man*, Pergamon Press, New York (N.Y.) [rapport 23].

Ilett, K.E., W.D. Reid, I.G. Sipes et G. Krishna. 1973. Chloroform toxicity in mice: correlation of renal and hepatic necrosis with covalent binding of metabolites to tissue macromolecules, *Exp. Mol. Pathol.* 19: 215-229.

ILSI (International Life Sciences Institute). 1997. *An evaluation of EPA's proposed guidelines for carcinogen risk assessment using chloroform and dichloroacetate as case studies: Report of an expert panel*, ILSI Health and Environmental Institute, Washington (D.C.) (ISBN 1-57881-002-70).

Ingelman-Sundberg, M., I. Johansson, K.E. Penttilä, H. Glaumann et K.O. Lindros. 1988. Centrilobular expression of ethanol-inducible cytochrome P-450 (IIE1) in rat liver, Biochem. *Biophys. Res. Commun.* 157(1): 55-60.

INRP (Inventaire national des rejets de polluants). 1999. Environnement Canada, Ottawa (Ontario).

Itoh, S.I., S. Naito et T. Unemoto. 1985. Acetoacetic acid as a potential trihalomethane precursor in the biodegradation intermediates produced by sewage bacteria, *Water Res.* 19(10): 1305-1309.

Jackson, R.E., R.J. Patterson, B.W. Graham, J. Bahr, D. Belanger, J. Lockwood et M. Priddle. 1985. *Contaminant hydrogeology of toxic chemicals at a disposal site, Gloucester, Ontario. 1. Chemical concepts and site assessment*, Institut national de recherches hydrologiques, Direction générale des eaux intérieures, Environnement Canada, Ottawa (Ontario) [publication INRH 23].

Jackson, S. et V.M. Brown. 1970. Effects of toxic wastes on treatment processes and watercourses. *Water Pollut. Control* 69: 292-313.

Jagannath, D.R., D.M. Vultaggio et D.J. Brusick. 1981. Genetic activity of 42 coded compounds in the mi-totic gene conversion assay using *Saccharomyces cerevisiae* strain D4. *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, *Prog. Mutat. Res.* 1: 456-467.

Jay, K. et L. Stieglitz. 1995. Identification and quantification of volatile organic components in emissions of waste incineration plants, *Chemosphere* 30(7): 1249-1260.

Jeffers, P.M., L.M. Ward, L.M. Woytowitch et N.L. Wolfe. 1989. Homogeneous hydrolysis rate constants for selected chlorinated methanes, ethanes, and propanes, *Environ. Sci. Technol.* 23: 965-969.

Jo, W.K. 1994. Chloroform in the water and air of Korean indoor swimming pools using both sodium hypochlorite and ozone for water disinfection, *J. Expos. Anal. Environ. Epidemiol.* 4(4): 491-502.

Jo, W.K., C.P. Weisel et P.J. Lioy. 1990a. Routes of chloroform exposure and body burden from showering with chlorinated tap water, *Risk Anal.* 10(4): 575-580.

Jo, W.K., C.P. Weisel et P.J. Lioy. 1990b. Chloroform exposure and health risk associated with multiple uses of chlorinated tap water, *Risk Anal.* 10(4): 581-585.

Johansson I., K.O. Lindros, H. Eriksson et M. Ingelman-Sundberg. 1990. Transcriptional control of CYP2E1 in the perivenous liver region and during starvation, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 173(1): 331-338.

Jorgenson, T.A., E.F. Meierhenry, C.J. Rushbrook, R.J. Bull et M. Robinson. 1985. Carcinogenicity of chloroform in drinking water to male Osborne-Mendel rats and female B6C3F1 mice, *Fundam. Appl. Toxicol.* 5: 760-769.

Kaczmar, S.W. 1979. *The occurrence and behavior of halomethanes in the aquatic environment*, thèse de maîtrise en sciences, Michigan State University, East Lansing (Mich.).

Kada, T. 1981. The DNA-damaging activity of 42 coded compounds in the rec-assay. *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, Prog. Mutat. Res. 1: 175-182.

Kassinova, G.V., S.V. Kovaltsova, S.V. Marfin et I.A. Zakharov. 1981. Activity of 40 coded compounds in differential in-hibition and mitotic crossing-over assays in yeast. *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, *Prog. Mutat. Res.* 1: 434-455.

Keating, G.A., T.E. McKone et J.W. Gillett. 1997. Measured and estimated air concentrations of chloroform in showers: effects of water temperature and aerosols, *Atmos. Environ.* 31(2): 123-130.

Keegan, T.E., J.E. Simmons et R.A. Pergram. 1998. NOAEL and LOAEL determinations of acute hepatotoxicity for chloroform and bromodichloromethane delivered in an aqueous vehicle to F344 rats, *J. Toxicol. Environ. Health* A55(1): 65-75.

Kimura, E.T., D.M. Ebert et P.W. Dodge. 1971. Acute toxicity and limits of solvent residue for sixteen organic solvents, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 19: 699-704.

Kindler, T.P., W.L. Chameides, P.H. Wine, D.M. Cunnold, F.N. Alyea et J.A. Franklin. 1995. The fate of atmospheric phosgene and the stratospheric chlorine loadings of its parent compounds: CCl_4, C_2Cl_4 C_2HCl_3, CH_3CCl_3, and $CHCl_3$, *J. Geophys. Res.* 100(D1): 1235-1251.

King, L. et G. Sherbin. 1986. Point sources of toxic organics to the upper St. Clair River, *Water Pollut. Res. J. Can.* 21(3): 433-446.

Kirkland, D.J., K.L. Smith et N.J. Van Abbé. 1981. Failure of chloroform to induce chromosome damage or sister-chromatid exchange in cultured human lymphocytes and failure to induce reversion in *Escherichia coli*, *Food Cosmet. Toxicol.* 19: 651-656.

Klöpffer, W., F. Haag, E.-G. Kohl et R. Frank. 1988. Testing of the abiotic degradation of chemicals in the atmosphere: The smog chamber approach, *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 15(3): 298-319.

Kluwe, W.M. 1981. The nephrotoxicity of low molecular weight halogenated alkane solvents, pesticides, and chemical intermediates. *In* : J.B. Hook (éd.), *Toxicology of the kidney*, Raven Press, New York (N.Y.), p. 179-226.

Krone, U.E., R.K. Thauer et H.P.C. Hogenkamp. 1989. Reductive dehalogenation of chlorinated C_1-hydrocarbons mediated by corrinoids, *Biochemistry* 28(11): 4908-4914.

Kühn, R. et M. Pattard. 1990. Results of the harmful effects of water pollutants to green algae (*Scenedesmus subspicatus*) in the cell multiplication inhibition test, *Water Res.* 24(1): 31-38.

Kuo, H.-W., T.-F. Chiang, I.-I. Lo, J.-S. Lai, C.-C. Chan et J.-D. Wang. 1998. Estimates of cancer risk from chloroform exposure during showering in Taiwan, *Sci. Total Environ.* 218: 1-7.

Kuroda, Y. 1986. Genetic and chemical factors affecting chemical mutagenesis in cultured mammalian cells, *Basic Life Sci.* 39: 359-375.

Lahl, U., K. Bätjer, J.V. Düszeln, B. Gabel, B. Stachel et W. Thiemann. 1981. Distribution and balance of volatile halogenated hydrocarbons in the water and air of covered swimming pools using chlorine for water disinfection, *Water Res.* 15: 803-814.

Land, P.C., E.L. Owen et H.W. Linde. 1981. Morphologic changes in mouse spermatozoa after exposure to inhalational anaesthetics during early spermatogenesis, *Anesthesiology* 54: 53-56.

Larson, J.L., D.C. Wolf et B.E. Butterworth. 1994a. Induced cytotoxicity and cell proliferation in the hepatocarcinogenicity of chloroform in female B6C3F1 mice: comparison of administration by gavage in corn oil vs *ad libitum* in drinking water, *Fundam. Appl. Toxicol.* 22: 90-102.

Larson, J.L., D.C. Wolf, K.T. Morgan, S. Mery et B.E. Butterworth. 1994b. The toxicity of 1-week exposures to inhaled chloroform in female B6C3F1 mice and male F-344 rats, *Fundam. Appl. Toxicol.* 22: 431-446.

Larson, J.L., D.C. Wolf et B.E. Butterworth. 1994c. Induced cytolethality and regenerative cell proliferation in the livers and kidneys of male B6C3F1 mice given chloroform by gavage, *Fundam. Appl. Toxicol.* 23(4): 537-543.

Larson, J.L., C.S. Sprankle et B.E. Butterworth. 1994d. Lack of chloroform-induced DNA repair *in vitro* and *in vivo* in hepatocytes of female B6C3F$_1$ mice, *Environ. Mol. Mutagen.* 23: 132-136.

Larson, J.L., D.C. Wolf, S. Mery, K.T. Morgan et B.E. Butterworth. 1995a. Toxicity and cell proliferation in the liver, kidneys and nasal passages of female F-344 rats, induced by chloroform administered by gavage, *Food Chem. Toxicol.* 33(6): 443-456.

Larson, J.L., D.C. Wolf et B.E. Butterworth. 1995b. Induced regenerative cell proliferation in livers and kidneys of male F-344 rats given chloroform in corn oil by gavage or *ad libitum* in drinking water, *Toxicology* 95: 73-86.

Larson, J.L., M.V. Templin, D.C. Wolf, K.C. Jamison, J.R. Leininger, S. Mery, K.T. Morgan, B.A. Wong, R.B. Conolly et B.E. Butterworth. 1996. A 90-day chloroform inhalation study in female and male B6C3F1 mice: implications for cancer risk assessment, *Fundam. Appl. Toxicol.* 30(1): 118-137.

Lebel, G.L. et D.T. Williams. 1995. Differences in chloroform levels from drinking water samples analyzed using various sampling and analytical techniques, *Int. J. Environ. Anal. Chem.* 60: 213-220.

Lebel, G.L., F.M. Benoit et D.T. Williams. 1996. *A one-year survey of halogenated disinfection by-products in the distribution system of treatment plants using three different disinfection processes*, Direction de l'hygiène du milieu, Santé Canada, Ottawa (Ontario) [rapport 96-DHM-206; n° de cat. H46-2/96-206F; ISBN 0-662-25172-5).

LeCurieux, F., L. Gauthier, F. Erb et D. Marzin. 1995. Use of the SOS chromotest, the Ames-fluctuation test and the newt micronucleus test to study the genotoxicity of four trihalomethanes, *Mutagenesis* 10(4): 333-341.

Lévesque, B., P. Ayotte, A. LeBlanc, E. Dewailly, D. Prud'Homme, R. Lavoie, S. Allaire et P. Levallois. 1994. Evaluation of dermal and respiratory chloroform exposure in humans, *Environ. Health Perspect.* 102(12): 1082-1087.

Lilly, P.D. 1996. *A physiologically-based toxicity model of orally-administered bromodichloromethane*, thèse de doctorat, University of North Caroline, Chapel Hill (N.C.).

Lindstrom, A.B., J.D. Pleil et D.C. Berkoff. 1997. Alveolar breath sampling and analysis to assess trihalomethane exposures during competitive swimming training, *Environ. Health Perspect.* 105(6): 636-642.

Little, J.C. 1992. Applying the two-resistance theory to contaminant volatilization in showers, *Environ. Sci. Technol.* 26: 1341-1349.

Löfberg, B. et H. Tjälve. 1986. Tracing tissues with chloroform-metabolizing capacity in rats, *Toxicology* 39: 13-35.

Lohman, P.H.M., M.L. Mendelsohn, D.H. Moore II, M.D. Waters, D.J. Brusick, J. Ashby et W.J.A. Lohman. 1992. A method for comparing and combining short-term genotoxicity test data: the basic system, *Mutat. Res.* 266: 7-25 [cité dans ILSI, 1997].

Long, J.L., H.D. Stensel, J.F. Ferguson, S.E. Strand et J.E. Ongerth. 1993. Anaerobic and aerobic treatment of chlorinated aliphatic compounds, *J. Environ. Eng.* 119(2): 300-320.

Loprieno, N. 1981. Screening of coded carcinogenic/non carcinogenic chemicals by a forward-mutation system with the yeast *Schizosaccharomyces pombe*. *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, *Prog. Mutat. Res.* 1: 424-433.

Lyman, W.J., W.F. Reehl et D.H. Rosenblatt. 1982. *Handbook of chemical property estimation methods. Environmental behaviour of organic compounds*, McGraw-Hill Book Co., New York (N.Y.), p. 9-31.

Mabey, W. et T. Mill. 1978. Critical review of hydrolysis of organic compounds in water under environmental conditions, *J. Phys. Chem. Ref. Data* 7: 383-415.

MacDonald, D.J. 1981. *Salmonella*/microsome tests on 42 coded chemicals. *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, *Prog. Mutat. Res.* 1: 285-297.

Mackay, D., W.Y. Shiu et K.C. Ma. 1993. *Illustrated handbook of physical-chemical properties and environmental fate for organic chemicals*, Lewis Publishers, Chelsea (Mich.).

Mailhot, H. 1987. Prediction of algal bioaccumulation and uptake of nine organic compounds by ten physicochemical properties, *Environ. Sci. Technol.* 21: 1009-1013.

Mansuy, D., P. Beaune, T. Cresteil, M. Lange et J.P. Leroux. 1977. Evidence for phosgene formation during liver microsomal oxidation of chloroform, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 79: 513-517.

Martin, C.N. et A.C. McDermid. 1981. Testing of 42 coded compounds for their ability to induce unscheduled DNA repair synthesis in HeLa cells. *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, *Prog. Mutat. Res.* 1: 533-537.

Matsushima, T., Y. Takamoto, A. Shirai, M. Sawamura et T. Sugimura. 1981. Reverse mutation test on 42 coded compounds with the *E. coli* WP2 system. *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, *Prog. Mutat. Res.* 1: 387-395.

McBride, R.A., A.M. Gordon et P.H. Groenevelt. 1987. *Treatment of landfill leachate by spray irrigation (Muskoka Lakes)*, Water Management and Policy and Planning Branches, Ontario Ministry of the Environment, Toronto (Ontario) [projet 244-RR].

McConnell, G., D.M. Ferguson et C.R. Pearson. 1975. Chlorinated hydrocarbons and the environment, *Endeavour* 34: 13-18.

McNeal, T.P., H.C. Hollifield et G.W. Diachenko. 1995. Survey of trihalomethanes and other volatile chemical contaminants in processed foods by purge-and-trap capillary gas chromatography with mass selective detection, *J. Assoc. Off. Anal. Chem. Int.* 78(2): 391-397.

Meek, M.E., R. Newhook, R.G. Liteplo et V.C. Armstrong. 1994. Approach to assessment of risk to human health for Priority Substances under the *Canadian Environmental Protection Act*, *J. Environ. Sci. Health* C12(2): 105-134.

Mehta, R.D. et R.V. Von Borstel. 1981. Mutagenic activity of 42 encoded com-pounds in the haploid yeast reversion assay, strain XV185-14C. *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, *Prog. Mutat. Res.* 1: 414-423.

Melnick, R.L. 1992. Does chemically-induced hepatocyte proliferation predict liver carcinogenesis? *FASEB J.* 6: 2698-2706.

Melnick, R.L., M.C. Kohn, J.K. Dunnick et J.R. Leininger. 1998. Regenerative hyperplasia is not required for liver tumor induction in female B6C3F1 mice exposed to trihalomethanes, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 148(1): 137-147.

MENVIQ (Ministère de l'Environnement du Québec). 1996. Base de données sur la qualité de l'eau. Québec (Québec).

Mery, S., J.L. Larson, B.E. Butterworth, D.C. Wolf, R. Harden et K.T. Morgan. 1994. Nasal toxicity of chloroform in male F-344 rats and female B6C3F1 mice following a 1-week inhalation exposure, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 125(2): 214-227.

Microsoft Corporation. 1997. Microsoft Excel 97 SR-1 pour Windows 95. Version 4.0.

Mill, T., D.G. Hendry et H. Richardson. 1980. Free-radical oxidants in natural waters, *Science* 207: 886-887.

Miller, L.J. et A.D. Uhler. 1988. Volatile halocarbons in butter: elevated tetrachloroethylene levels in samples obtained in close proximity to dry-cleaning establishments, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 41: 469-474.

Mirsalis, J.C., C.K. Tyson et B.E. Butterworth. 1982. Detection of genotoxic carcinogens in the *in vivo–in vitro* hepatocyte DNA repair assay, *Environ. Mutagen.* 4: 553-562.

Mitchell, A.D., C.J. Rudd et W.J. Caspary. 1988. Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at SRI International, *Environ. Mol. Mutagen.* 12 (suppl. 13): 37-101.

Mohla, S., S. Ahir et F.R. Ampy. 1988. Tissue specific regulation of renal N-nitrosodimethylamine-demethylase activity by testosterone in BALB/c mice, *Biochem. Pharmacol.* 37(13): 2697-2702.

Moore, D.H., L.F. Chasseaud, S.K. Majeed, D.E. Prentice, F.J.C. Roe et N.J. Van Abbé. 1982. The effect of dose and vehicle on early tissue damage and regenerative activity after chloroform administration to mice, *Food Chem. Toxicol.* 20: 951-954.

Moore, D.R.J. et P.Y. Caux. 1997. Estimating low toxic effects, *Environ. Toxicol. Chem.* 16(4): 794-801.

Moore, G. 1999. Communication personnelle (note de service). Division de la gestion et de l'information, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Santé Canada.

Moralejo, C. 1999. Communication personnelle. Headwater Environmental Services Corporation, Burlington (Ontario).

Morimoto, K. et A. Koizumi. 1983. Trihalomethanes induce sister chromatid exchanges in human lymphocytes *in vitro* and mouse bone marrow cells *in vivo*, *Environ. Res.* 32: 72-79.

Morita, T., N. Asano, T. Awogi, Y.F. Sasaki, S.I. Sato, H. Shimada, S. Surou, T. Suzuki, A. Wakata, T. Sofuni et M. Hayashi. 1997. Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of the IARC carcinogens (Groups 1, 2A and 2B). The summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS-MMS, *Mutat. Res.* 389: 3-122 [cité dans ILSI, 1997].

Munson, A.E., L.E. Sain, V.M. Sanders, B.M. Kauffmann, K.L. White, D.G. Page, D.W. Barnes et J.F. Borzelleca. 1982. Toxicology of organic drinking water contaminants: trichloromethane, bromodichloromethane, dibromomethane and tribromomethane, *Environ. Health Perspect.* 46: 117-126.

Myhr, B.C. et W.J. Caspary. 1988. Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at Litton Bionetics, Inc., *Environ. Mol. Mutagen.* 12 (Suppl. 13): 103-194.

Nagano, K., T. Nishizawa, S. Yamamoto et T. Matsushima. 1998. Inhalation carcinogenesis studies of six halogenated hydrocarbons in rats and mice. *In* : K. Chiyotani, Y. Hosoda et Y. Aizawa (éd.), *Advances in the prevention of occupational respiratory diseases*, Elsevier, Amsterdam, p. 741-746.

Nagao, M. et Y. Takahashi. 1981. Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay. *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, *Prog. Mutat. Res.* 1: 302-313.

Nakai, J.S., P.B. Stathopulos, G.L. Campbell, I. Chu, A. Li-Muller et R. Aucoin. 1999. Penetration of chloroform, trichloroethylene, and tetrachloroethylene through human skin, *J. Toxicol. Environ. Health* A58: 157-170.

Nakajima, T., E. Elovaara, K. Engstrom, S.S. Park, H.V. Gelboin et H. Vainio. 1991. Metabolism of inhaled styrene in acetone-, phenobarbital- and 3-methylcholanthrene-pretreated rats: stimulation and stereochemical effects by induction of cytochromes P450IIE1, P450IIB and P450IA, *Xenobiotica* 21(5): 651-661.

Nakajima, T., E. Elovaara, S.S. Park, H. Gelboin et H. Vainio. 1995a. Immunochemical detection of cytochrome P450 isozymes induced in rat liver by n-hexane, 2-hexanone and acetonyl acetone, *Arch. Toxicol.* 55: 542-547.

Nakajima, T., E. Elovaara, T. Okino, H. Gelboin, M. Klockars, V. Riihimäki, T. Aoyama et H. Vainio. 1995b. Different contributions of cytochrome P450 2E1 and P450 2B1/2 to chloroform hepatotoxicity in rat, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 133: 215-222.

National Research Council. 1978. *Chloroform, carbon tetrachloride, and other halomethanes: an environmental assessment*, National Academy of Sciences, Washington (D.C.).

NCI (National Cancer Institute). 1976. *Report on carcinogenesis bioassay of chloroform* (publication NTIS PB-264 018).

Neely, W.B., G.E. Blau et J.T. Alfrey. 1976. Mathematical models predict concentration-time profiles resulting from a chemical spill in a river, *Environ. Sci. Technol.* 10: 72-75.

Neuhauser, E.F., R.C. Loehr, M.R. Malecki, D.L. Milligan et P.R. Durkin. 1985. The toxicity of selected organic chemicals to the earthworm *Eisenia fetida*, *J. Environ. Qual.* 14: 383-388.

Neuhauser, E.F., R.C. Loehr et M.R. Malecki. 1986. Contact and artificial soil tests using earthworms to evaluate the impact of wastes in soil. *In* : J.K. Petros, Jr., W.J. Lacy et R.A. Conway (éd.), *Hazardous and industrial solid waste: fourth symposium*, American Society for Testing and Materials, Philadelphia, Pennsylvania, *Am. Soc. Test. Mater. Spec. Tech. Publ.* 886: 192-203.

Nicholson, B.C., B.P. Maguire et D.B. Bursill. 1984. Henry's law constants for the trihalomethanes: Effects of water composition and temperature, *Environ. Sci. Technol.* 18: 518-521.

Nightingale, P.D., G. Malin et P.S. Liss. 1995. Production of chloroform and other low-molecular-weight halocarbons by some species of macroalgae, *Limnol. Oceanogr.* 40: 680-689.

Oldenhuis, R., J.Y. Oedzes, J.J. van der Waarde et D.B. Janssen. 1991. Kinetics of chlorinated hydrocarbon degradation by *Methylosinus trichosporium* OB3b and toxicity of trichloroethylene, *Appl. Environ. Microbiol.* 57(1): 7-14.

OMEE (Ministère de l'Environnement et de l'Énergie de l'Ontario). 1994. *Windsor air quality study: Ambient air monitoring activities.*

OMOE (Ministère de l'Environnement de l'Ontario). 1990. Communication personnelle de N. Bazinet. Toronto (Ontario) [cité dans CCREM, 1992].

OMS (Organisation mondiale de la santé). 1994. *Environmental Health Criteria 163: Chloroform*, Programme international sur la sécurité des substances chimiques, Genève (Suisse), 174 p. (ISBN 92 4 157163 2).

OMS (Organisation mondiale de la santé). Sous presse. *Environmental Health Criteria 216: Disinfectants and disinfectant by-products*, Programme international sur la sécurité des substances chimiques, Genève (Suisse).

Otson, R. et B. Meek. 1996. *Multimedia exposure for PSL2. Bureau of Chemical Hazards proposal*, Santé Canada, Ottawa (Ontario) (projet 331312).

Ozkaynak, H., P.B. Ryan, L.A. Wallace, W.C. Nelson et J.V. Behar. 1987. Sources and emission rates of organic chemical vapors in homes and buildings. *In* : B. Seifert (éd.), *Indoor Air '87*. Vol. 1. *Volatile organic compounds, combustion gases, particles and fibers, and microbiological agents*, Institute for Water, Soil and Air Hygiene, Berlin, p. 3-7.

Page, B.D. et G. Lacroix. 1993. Application of solid-phase microextraction to the headspace gas chromatographic analysis of halogenated volatiles in selected foods, *J. Chromatogr.* 648: 199-211.

Page, B.D. et G.M. Lacroix. 1995. On-line steam distillation/purge and trap analysis of halogenated, nonpolar, volatile contaminants in foods, *J. Assoc. Off. Anal. Chem. Int.* 78(6): 1416-1428.

Page, B.D., H.B.S. Conacher, J. Salminen, G.R. Nixon, G. Riedel, B. Mori, J. Gagnon et R. Brouseau. 1993. Survey of bottled drinking water sold in Canada. Part 2. Selected volatile organic compounds, *J. Assoc. Off. Anal. Chem. Int.* 76(1): 26-31.

Pakdel, H.G., C. Couture, A. Roy, J. Masson, J. Locat, P. Gelinas et S. Lesage. 1992. Developing methods for the analysis of toxic chemicals in soil and groundwater: The case of Ville Mercier, Québec, Canada. *In* : S. Lesage et R.E. Jackson (éd.), *Groundwater contamination and analysis at hazardous waste sites*, Marcel Dekker, Inc., New York (N.Y.).

Palmer, A.K., A.E. Street, F.J.C. Roe, A.N. Worden et N.J. Van Abbé. 1979. Safety evaluation of toothpaste containing chloroform. II. Long term studies in rats, *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 2: 821-833.

Park, K.S., J.L. Sims et V.D. Adams. 1988. Volatilization of wastewater trace organics in slow rate land treatment systems, *Hazard. Waste Mater.* 5(3): 219-229.

Parry, J.M. et D.C. Sharp. 1981. Induction of mitotic aneuploidy in the yeast strain D6 by 42 coded compounds. *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, *Prog. Mutat. Res.* 1: 468-480.

Pearson, C.R. et G. McConnell. 1975. Chlorinated C_1 and C_2 hydrocarbons in the marine environment, *Proc. R. Soc. London Ser. B* 189: 305-332.

Pecher, K. et R. Herrmann. 1986. Behaviour of chloroform from pulp bleaching in an ice-covered Finnish lake, *Sci. Total Environ.* 48(1): 123-132.

Pegram, R.A., M.E. Andersen, S.H. Warren, T.M. Ross et *l.d.* Claxton. 1997. Glutathione S-transferase-mediated mutagenicity of trihalomethanes in *Salmonella typhimurium*: contrasting results with bromodichloromethane and chloroform, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 144: 183-188 [cité dans ILSI, 1997].

Pellizzari, E.D., T.D. Hartwell, B.S.H. Harris III, R.D. Wadell, D.A. Whitaker et M.D. Erickson. 1982. Purgeable organic compounds in mother's milk, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 28(3): 322-328.

Pereira, M.A. 1994. Route of administration determines whether chloroform enhances or inhibits cell proliferation in the liver of B6C3F1 mice, *Fundam. Appl. Toxicol.* 23: 87-92.

Pereira, M.A., L.C. Lin, J.M. Lippitt et S.L. Herren. 1982. Trihalomethanes as initiators and promoters of carcinogenesis, *Environ. Health Perspect.* 46: 151-156.

Pereira, M.A., P.M. Kramer, R. Ge et L. Tao. 1998. Effect of chloroform and haloacetic acids on DNA methylation in liver and tumors of female B6C3F1 mice, *Environ. Mol. Mutagen.* 31 (suppl. 29): 53 (résumé P103).

Perocco, P. et G. Prodi. 1981. DNA damage by haloalkanes in human lymphocytes cultured *in vitro*, *Cancer Lett.* 13: 213-218.

Perocco, P., S. Bolognesi et W. Alberghini. 1983. Toxic activity of seventeen industrial solvents and halogenated compounds on human lymphocytes cultured *in vitro*, *Toxicol. Lett.* 16: 69-75.

Perry, P.E. et E.J. Thomson. 1981. Evaluation of the sister chromatid exchange method in mammalian cells as a screening system for carcinogens. *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, *Prog. Mutat. Res.* 1: 560-569.

Petzold, G.L. et J.A. Swenberg. 1978. Detection of DNA damage induced *in vivo* following exposure of rats to carcinogens, *Cancer Res.* 38: 1589-1594.

Piwoni, M.D., J.T. Wilson, D.M. Walters, B.H. Wilson et C.G. Enfield. 1986. Behaviour of organic pollutants during rapid-infiltration of wastewater into soil: I. Processes, definition, and characterization using a microcosm, *Hazard. Waste Mater.* 3(1): 43-55.

Pohl, L.R. 1979. Biochemical toxicology of chloroform, *Rev. Biochem. Toxicol.* 1: 79-107.

Pohl, L.R. et G. Krishna. 1978. Deuterium isotope effect in bioactivation and hepatotoxicity of chloroform, *Life Sci.* 23: 1067-1072.

Pohl, L.R., B. Bhooshan, N.F. Whittaker et G. Krishna 1977. Phosgene: A metabolite of chloroform, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 79: 684-691.

Pohl, L.R., J.L. Martin et J.W. George. 1980. Mechanism of metabolic activation of chloroform by rat liver microsomes, *Biochem. Pharmacol.* 29: 3271-3276.

Pohl, L.R., R.V. Branchflower, R.J. Highet, J.L. Martin, D.S. Nunn, T.J. Monks, J.W. George et J.A. Hinson. 1981. The formation of diglutathionyl dithiocarbonate as a metabolite of chloroform, bromotrichloromethane, and carbon tetrachloride, *Drug Metab. Dispos.* 9: 334-339.

Pohl, L.R., J.W. George et H. Satoh. 1984. Strain and sex differences in chloroform-induced nephrotoxicity. Different rates of metabolism of chloroform to phosgene by the mouse kidney, *Drug. Metab. Dispos.* 12(3): 304-308.

Pon, J. 1999. Note de service, Bureau de l'évaluation des produits pharmaceutiques, Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada.

Potter, C.L., L.W. Chang, A.B. DeAngelo et F.B. Daniel. 1996. Effects of four trihalomethanes on DNA strand breaks, renal hyaline droplet formation and serum testosterone in male F-344 rats, *Cancer Lett.* 106: 235-242.

Preston-Martin, S., M.C. Pike, R.K. Ross, P.A. Jones et B.E. Henderson. 1990. Increased cell division as a cause of human cancer, *Cancer Res.* 50: 7415-7421.

Raymond, P. et G.L. Plaa. 1997. Effect of dosing vehicle on the hepatotoxicity of CCl4 and nephrotoxicity of $CHCl_3$ in rats, *J. Toxicol. Environ. Health* 51(5): 463-476.

Reitz, R.H., T.R. Fox et J.F. Quast. 1982. Mechanistic considerations for carcinogenic risk estimations: Chloroform, *Environ. Health Perspect.* 45: 163-168.

Reitz, R.H., A.L. Mendrala, R.A. Corley, J.F. Quast, M.L. Gargas, M.E. Andersen, D.A. Staats et R.B. Conolly. 1990. Estimating the risk of liver cancer associated with human exposures to chloroform using physiologically based pharmacokinetic modeling, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 105: 443-459.

Reynolds, E.S. et A.G. Yee. 1967. Liver parenchymal cell injury. V. Relationships between patterns of chloromethane-C^{14} incorporation into constituents of liver *in vivo* and cellular injury, *Lab. Invest.* 16: 591-603.

Rhee, E. et R.E. Speece. 1992. Maximal biodegradation rates of chloroform and trichloroethylene in anaerobic treatment, *Water Sci. Technol.* 25(3): 121-130.

Richold, M. et M. Jones. 1981. Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay. *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, *Prog. Mutat. Res.* 1: 314-322.

Robbiano, L., E. Mereto, A.M. Morando, P. Pastore et G. Brambilla. 1998. Increased frequency of micronucleated kidney cells in rats exposed to halogenated anaesthetics, *Mutat. Res.* 413(1): 1-6.

Robinson, M. et W. Desing. 1995. Formation and air emissions of trihalomethanes from chlorine wastewater disinfection. *In* : *Proceedings of the 68th Water Environment Federation Annual Conference and Exposition*, Miami Beach (Fla.), p. 341-346.

Roe, F.J.C., A.K. Palmer, A.N. Worden et N.J. Van Abbé. 1979. Safety evaluation of toothpaste containing chloroform. I. Long-term studies in mice, *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 2: 799-819.

Rosenkranz, H.S., J. Hyman et Z. Leifer. 1981. DNA polymerase deficient assay. *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, *Prog. Mutat. Res.* 1: 210-218.

Rowland, I. et B. Severn. 1981. Mutagenicity of carcinogens and non-carcinogens in the *Salmonella*/microsome test. *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, *Prog. Mutat. Res.* 1: 323-332.

Ruddick, J.A., D.C. Villeneuve, I. Chu et V.E. Valli. 1983. A teratological assessment of four trihalomethanes in the rat, *J. Environ. Sci. Health* B18(3): 333-349.

Sack, T.M., D.H. Steele, K. Hammerstrom et J. Remmers. 1992. A survey of household products for volatile organic compounds, *Atmos. Environ.* 26A(6): 1063-1070.

Salamone, M.F., J.A. Heddle et M. Katz. 1981. Mutagenic activity of 41 compounds in the *in vivo* micronucleus assay. *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, *Prog. Mutat. Res.* 1: 686-697.

Samfield, M.M. 1992. *Indoor air quality data base for organic compounds*, Air and Energy Engineering Research Laboratory, Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park (N.C.), 73 p. (EPA/600/13).

Santé Canada. 1994. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* — Évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire, ministère des Approvisionnements et Services Canada, Ottawa (Ontario), 36 p. (nº de cat. En40-215/41F; ISBN 0-662-22126-5).

Santé Canada. 1998. *Canadian Environmental Protection Act,* Priority Substances List, supporting documentation for Chloroform, Health-Related Sections (version non révisée). Direction générale, Santé environnementale et sécurité des consommateurs, Ottawa (Ontario).

Santé Canada. 1999. *Canadian Environmental Protection Act,* Priority Substances List, supporting documentation for (Exposure) Chloroform, Health-Related Sections (version non révisée). Direction générale, Santé environnementale et sécurité des consommateurs, Ottawa (Ontario).

Santé Canada. 1999. *Canadian Environmental Protection Act* supporting documentation for chloroform. Human exposure assessment, novembre 1999, Section des substances prioritaires, Direction de l'hygiène du milieu, Ottawa (Ontario).

Sasaki, T., M. Suzuki, K. Noda, T. Noguchi, R. Ishida, H. Oda, A. Araki et T. Matsushima. 1998. Mutagenicity study of carbon tetrachloride and chloroform with microbial mutagenicity test and rat liver micronucleus test, *J. Toxicol. Sci.* 23 (suppl. II): 305 (résumé P-018).

Schwetz, B.A., B.K.J. Leong et P.J. Gehring. 1974. Embryo- and fetotoxicity of inhaled chloroform in rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 28: 442-451.

Sharma, G.P. et R.K. Anand. 1984. Two halogenated hydrocarbons as inducers of chromosome aberrations in rodents, *Proc. Natl. Acad. Sci. India* 54(B), I: 61-67.

Sharp, D.C. et J.M. Parry. 1981a. Induction of mitotic gene conversion by 41 coded compounds using the yeast culture JD1. *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, *Prog. Mutat. Res.* 1: 491-501.

Sharp, D.C. et J.M. Parry. 1981b. Use of repair-deficient strains of yeast to assay the activity of 40 coded compounds. *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, *Prog. Mutat. Res.* 1: 502-516.

Shepherd, J.L., R.L. Corsi et J. Kemp. 1996. Chloroform in indoor air and wastewater: The role of residential washing machines, *J. Air Waste Manage. Assoc.* 46(7): 631-642.

Shimokura, G.H., D.A. Savitz et E. Symanski. 1998. Assessment of water use for estimating exposure to tap water contaminants. *Environ. Health Perspect.* 106(2): 55-59.

Simmon, V.F. et G.H. Shepherd. 1981. Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, *Prog. Mutat. Res.* 1: 333-342.

Simmon, V.F., K. Kauhanen et R.G. Tardiff. 1977. Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. *In* : D. Scott (éd.), *Progress in genetic toxicology*. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam. p. 249-258.

Singh, H.B., L.J. Salas, H. Shigeishi et A.H. Smith. 1978. *Fate of halogenated compounds in the atmosphere*. Rapport intérimaire — 1977, U.S. Environmental Protection Agency, Washington (D.C.) [EPA/600/09].

Singh, H.B., L.J. Salas, A.J. Smith et H. Shigeishi. 1981. Measurements of some potentially hazardous organic chemicals in urban environments, *Atmos. Environ.* 15: 601-612.

Sixt, S., J. Altschuh et R. Brueggemann. 1995. Quantitative structure-toxicity relationships for 80 chlorinated compounds using quantum chemical descriptors, *Chemosphere* 30(12): 2397-2414.

Skopek, T.S., B.M. Andon, D.A. Kaden et W.G. Thilly. 1981. Mutagenic activity of 42 coded compounds using 8–azaguanine resistance as a genetic marker in *Salmonella typhimurium*. *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, *Prog. Mutat. Res.* 1: 371-375.

Smith, J.H. et J.B. Hook. 1983. Mechanism of chloroform nephrotoxicity. II. *In vitro* evidence for renal metabolism of chloroform in mice, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 70: 480-485.

Smith, J.H. et J.B. Hook. 1984. Mechanism of chloroform nephrotoxicity: III. Renal and hepatic microsomal metabolism of chloroform in mice, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 73: 511-524.

Smith, J.H., K. Maita, S.D. Sleight et J.B. Hook. 1984. Effect of sex hormone status on chloroform nephrotoxicity and renal mixed function oxidase in mice, *Toxicology* 30: 305-316.

Smith, J.H., W.R. Hewitt et J.B. Hook. 1985. Role of intrarenal biotransformation in chloroform-induced nephrotoxicity in rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 79: 166-174.

Smith, M.T., N. Loveridge, E.D. Wills et J. Chayen. 1979. The distribution of glutathione in the rat liver lobule, *Biochem. J.* 182: 103-108.

Snell, T.W., B.D. Moffat, C. Janssen et G. Persoone. 1991. Acute toxicity tests using rotifers. III. Effects of temperature, strain, and exposure time on the sensitivity of *Brachionus plicatilis*, *Environ. Toxicol. Water Qual.* 6(1): 63-75.

Solomon, K., H. Bergman, R. Huggett, D. Mackay et B. McKague. 1994. *A review and assessment of the ecological risks associated with the use of chlorine dioxide for the bleaching of pulp*, Alliance for Environmental Technology, Erin (Ontario) [www.aet.org].

SRI (Stanford Research Institute). 1995. *Directory of chemical producers*, Menlo Park (Calif.).

Stemmermann, G.N., A. Noffsinger et C.M. Fenoglio-Preiser. 1996. Correspondance au sujet de : E. Farber, Cell proliferation as a major risk factor for cancer: a concept of doubtful validity, *Cancer Res.* 55: 3759-3762, 1995 [courrier des lecteurs], *Cancer Res.* 56: 4267-4274.

Stevens, J.L. et M.W. Anders. 1981. Metabolism of haloforms to carbon monoxide. IV. Studies on the reaction mechanism *in vivo*. *Chem.-Biol. Interact.* 37: 365-374.

Stinchfield, A.E. et M.G. Woods. 1994. Mill experience with reduction of chlorinated organic compounds from bleached kraft mills using high and complete substitution of chlorine dioxide for chlorine in the first bleaching stage. *In* : *Proceedings of the National Council for Air and Stream Improvement (NCASI) Technical Workshop on "Effects of alternative pulping and bleaching processes on production and biotreatability of chlorinated organics"*, 17 février 1994. NCASI, Washington (D.C.).

Sturrock, J. 1977. Lack of mutagenic effect of halothane or chloroform on cultured cells using the azaguanine test system, *Br. J. Anaesth.* 49: 207-210.

Styles, J.A. 1979. Cell transformation assays. *In* : G.E. Paget (éd.), *Topics in toxicology — Mutagens in sub-mammalian systems: Status and significance*, University Park Press, Baltimore (Md.), p. 147-163.

Styles, J.A. 1981. Activity of 42 coded compounds in the BHK-21 cell transformation test. *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, *Prog. Mutat. Res.* 1: 638-646.

Tabak, H.H., S.A. Quave, C.I. Mashini et E.F. Barth. 1981. Biodegradability studies with organic priority pollutant compounds, *J. Water Pollut.* Control Fed. 53(10): 1503-1518.

Tancrède, M., Y. Yanagisawa et R. Wilson. 1992. Volatilization of volatile organic compounds from showers — 1. Analytical method and quantitative assessment, *Atmos. Environ.* 26A: 1103-1111.

Taylor, D.C., D.M. Brown, R. Kebble et P.F. Langley. 1974. Metabolism of chloroform: II. A sex difference in the metabolism of [^{14}C]chloroform in mice, *Xenobiotica* 4(3): 165-174.

Templin, M.V., K.C. Jamison, D.C. Wolf, K.Y. Morgan et B.E. Butterworth. 1996a. Comparison of chloroform-induced toxicity in the kidneys, liver, and nasal passages of male Osborne-Mendel and F-344 rats, *Cancer Lett.* 104: 71-78.

Templin, M.V., J.L. Larson, B.E. Butterworth, K.C. Jamison, J.R. Leininger, S. Mery, K.T. Morgan, B.A. Wong et D.C. Wolf. 1996b. A 90-day chloroform inhalation study in F-344 rats: profile of toxicity and relevance to cancer studies, *Fundam. Appl. Toxicol.* 32: 109-125.

Templin, M.V., K.C. Jamison, C.S. Sprankle, D.C. Wolf, B.A. Wong et B.E. Butterworth. 1996c. Chloroform-induced cytotoxicity and regenerative cell proliferation in the kidneys and liver of BDF1 mice, *Cancer Lett.* 108: 225-231.

Templin, M.V., A.A. Constan, D.C. Wolf, B.A. Wong et B.E. Butterworth. 1998. Patterns of chloroform-induced regenerative cell proliferation in BDF1 mice correlate with organ specificity and dose-response of tumor formation, *Carcinogenesis* 19(1): 187-193.

Testai, E. et L. Vittozzi. 1986. Biochemical alterations elicited in rat liver microsomes by oxidation and reduction products of chloroform metabolism, *Chem.-Biol. Interact.* 59: 157-171.

Testai, E., S. Di Marzio et L. Vittozzi. 1990. Multiple activation of chloroform in hepatic microsomes from uninduced B6C3F1 mice, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 104: 496-503.

Testai, E., S. Gemma et L. Vittozzi. 1992. Bioactivation of chloroform in hepatic microsomes from rodent strains susceptible or resistant to $CHCl_3$ carcinogenicity, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 114: 197-203.

Thompson, D.J., S.D. Warner et V.B. Robinson. 1974. Teratology studies on orally administered chloroform in the rat and rabbit, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 29: 348-357.

Thomson, J.A. 1981. Mutagenic activity of 42 coded compounds in the Lambda in-duction assay. *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, *Prog. Mutat. Res.* 1: 224-235.

Tomasi, A., E. Albano, F. Biasi, T.F. Slater, V. Vannini et M.U. Dianzani. 1985. Activation of chloroform and related trihalomethanes to free radical intermediates in isolated hepatocytes and in the rat *in vivo* as detected by the ESR-spin-trapping technique, *Chem.-Biol. Interact.* 55: 303-316.

Tomatis, L. 1993. Cell proliferation and carcinogenesis: A brief history and current view based on an IARC workshop report, *Environ. Health Perspect.* 101 (suppl. 5): 149-152.

Topham, J.C. 1980. Do induced sperm-head abnormalities in mice specifically identify mammalian mutagens rather than carcinogens? *Mutat. Res.* 74: 379-387.

Topham, J.C. 1981. Evaluation of some chemicals by the sperm morphology assay. *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, *Prog. Mutat. Res.* 1: 718-720.

Torkelson, T.R., F. Oyen et V.K. Rowe. 1976. The toxicity of chloroform as determined by single and repeated exposure of laboratory animals, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 37: 697-705.

Trueman, R.W. 1981. Activity of 42 coded compounds in the *Salmonella* reverse mutation test. *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, *Prog. Mutat. Res.* 1: 343-350.

Tsuchimoto, T. et B.E. Matter. 1981. Activity of coded compounds in the micro-nucleus test. *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, *Prog. Mutat. Res.* 1: 705-711.

Tsutsumi, M., J.M. Lasker, M. Shimizu, A.S. Rosman et C.S. Lieber. 1989. The intralobular distribution of ethanol-inducible P450IIE1 in rat and human liver, *Hepatology* 10(4): 437-446 [cité dans ILSI, 1997].

Tumasonis, C.F., D.N. McMartin et B. Bush. 1985. Lifetime toxicity of chloroform and bromodichloro-methane when administered over a lifetime in rats, *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 9: 233-240.

Tumasonis, C.F., D.N. McMartin et B. Bush. 1987. Toxicity of chloroform and bromodichloromethane when administered over a lifetime in rats, *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 7(4): 55-64.

Tweats, D.J. 1981. Activity of 42 coded compounds in a differential killing test using Escherichia coli strains WP2, WP67 (uvra polA), and CM871 (uvrA AlexA recA). *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, *Prog. Mutat. Res.* 1: 199-209.

Tyson, C.A., K. Hawk-Prather, D.L. Story et D.H. Gould. 1983. Correlations of *in vitro* and *in vivo* hepatotoxicity for five haloalkanes, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 70: 289-302.

Uehleke, H. et T. Werner. 1975. A comparative study on the irreversible binding of labeled halothane trichlorofluoromethane, chloroform, and carbon tetrachloride to hepatic protein and lipids *in vitro* and *in vivo*, *Arch. Toxicol.* 34(4): 289-308.

Uehleke, H., H. Greim, M. Krämer et T. Werner. 1976. Covalent binding of haloalkanes to liver constituents but absence of mutagenicity on bacteria in metabolising test system, *Mutat. Res.* 38: 114.

Uehleke, H., T. Werner, H. Greim et M. Krämer. 1977. Metabolic activation of haloethanes and tests *in vitro* for mutagenicity, *Xenobiotica* 7: 393-400.

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1978. *Ambient water quality criteria: Chloroform*, Environmental Criteria and Assessment Office, Washington (D.C.) [PB-292 427].

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1980. *Effects of chloroform in the drinking water of rats and mice: Ninety-day subacute toxicity study*. Étude menée par SRI International pour Office of Research and Development (rapport EPA-600/1-80-030; publication NTIS PB80-219108).

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1984. *Health assessment document for chloroform*, Washington (D.C.) [rapport EPA-6008-84-004A].

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1986. *Broad scan analysis of the FY82 National Human Adipose Tissue Survey specimens. Vol. II. Volatile organic compounds*, Office of Toxic Substances (EPA-560/5-86-036).

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1992. *Dermal exposure assessment: principles and applications*. Rapport intérimaire, Exposure Assessment Group, Office of Health and Environmental Assessment, Washington (D.C.), janvier 1992 (EPA/600/8-91/011B).

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1996a. *Review of Jorgenson/SRI tumor incidence data for rats and mice exposed to chloroform in drinking water. Implications for chloroform risk assessment*, National Center for Environmental Assessment (rapport NCEA-W-0079; publication NTIS PB96-169909).

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1996b. Proposed guidelines for carcinogen risk assessment; avis, *Fed. Regist.* 61: 17960-18011.

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1997. *Exposure factors handbook. Vol. III. Activity factors*, Office of Research and Development, National Center for Environmental Assessment, Washington (D.C.), août 1997 (EPA/600/P-95/002Fc).

Van Abbé, N.J., T.J. Green, E. Jones, M. Richold et F.J.C. Roe. 1982. Bacterial mutagenicity studies on chloroform *in vitro*, *Food Chem. Toxicol.* 20: 557-561.

Van Beelen, P. et F. Van Keulen. 1990. The kinetics of the degradation of chloroform and benzene in anaerobic sediment from the river Rhine, *Hydrobiol. Bull.* 24(1): 13-22.

Van Beelen, P. et P.L.A. Van Vlaardingen. 1993. The mineralization of chloroform in river sediments, *Neth. J. Aquat. Ecol.* 27(1): 51-58.

Varma, M.M., F.R. Ampy, K. Verma et W.W. Talbot. 1988. *In vitro* mutagenicity of water contaminants in complex mixtures, *J. Appl. Toxicol.* 8(4): 243-248.

Veith, G.D., K.J. Macek, S.R. Petrocelli et J. Carroll. 1978. An evaluation of using partition coefficients and water solubility to estimate bioconcentration factors for organic chemicals in fish. *In* : J.G. Eaton, P.R. Parrish et A.C. Hendricks (éd.), *Aquatic toxicology. Proceedings of the Third Annual Symposium on Aquatic Toxicology*, American Society for Testing and Materials, Philadelphia (Pa.), *Am. Soc. Test. Mater. Spec. Tech. Publ.* 707: 116-129.

Venitt, S. et C. Crofton-Sleigh. 1981. Mutagenicity of 42 coded compounds in a bacterial assay using *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*. *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, *Prog. Mutat. Res.* 1: 351-360.

Verschueren, K. 1983. *Handbook of environmental data on organic chemicals*, 2e éd., Van Nostrand Reinhold Company, New York (N.Y.).

Vittozzi, L., E. Testai et A. De Biasi. 1991. Multiple bioactivation of chloroform: A comparison between man and experimental animals. *In* : C.M. Witmer (éd.), *Biological reactive intermediates. IV. Molecular and cellular effects and their impacts on human health*, 4th International Symposium, Tucson (Arizona), *Adv. Exp. Med. Biol.* 283: 665-667. Plenum Publishing Company, New York (N.Y.).

Vogel, E., W.G.H. Blijleven, M.J.H. Kortselius et J.A. Zijlstra. 1981. Mutagenic activity of 17 coded compounds in the sex-linked recessive lethal test in *Drosophila melanogaster*. *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, *Prog. Mutat. Res.* 1: 660-665.

Walker, B.L. et C.D. Cooper. 1992. Air pollution emission factors for medical waste incinerators, *J. Air Waste Manage. Assoc.* 42(6): 784-791.

Walker, M. 1998. Communication personnelle sur l'imputation lognormale aux concentrations moyennes estimatives inférieures à la limite de détection, Section de la biostatistique, Direction de l'hygiène du milieu, Santé Canada, Ottawa (Ontario).

Wallace, L.A. 1997. Human exposure and body burden for chloroform and other trihalomethanes, *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.* 27(2): 113-194.

Wallace, L.A., E. Pellizzari, B. Leaderer, H. Zelon et L. Sheldon. 1987. Emissions of volatile organic compounds from building materials and consumer products, *Atmos. Environ.* 21(2): 385-393.

Walton, B.T., T.A. Anderson, M.S. Hendricks et S.S. Talmage. 1989. Physicochemical properties as predictors of organic chemical effects on soil microbial respiration, *Environ. Toxicol. Chem.* 8(1): 53-64.

Walton, B.T., M.S. Hendricks, T.A. Anderson, W.H. Griest, R. Merriweather, J.J. Beauchamp et C.W. Francis. 1992. Soil sorption of volatile and semivolatile organic compounds in a mixture, *J. Environ. Qual.* 21(4): 552-558.

Wardlaw, V.E., R. Perry et N.J.D. Graham. 1991. The role of algae as trihalomethane precursors — a review, *J. Water SRT-Aqua* 40(6): 335-345.

Wecher, R.A. et S. Scher. 1982. Bioassay procedures for identifying genotoxic agents using light emitting bacteria as indicator organisms. *In* : M. Seno et M. Pazzagli (éd.), *Luminescent assays: perspectives in endocrinology and clinical chemistry*, Raven Press Ltd., New York (N.Y.), p. 109-113.

Weisel, C.P. et W.J. Chen. 1994. Exposure to chlorination by-products from hot water uses, *Risk Anal.* 14(1): 101-106.

Weisel, C.P. et W.-K. Jo. 1996. Ingestion, inhalation, and dermal exposure to chloroform and trichlorothene from tap water, *Environ. Health Perspect.* 104(1): 48-51.

Weisel, C.P. et T.A. Shepard. 1994. Chloroform exposure and the body burden associated with swimming in chlorinated pools, *Environ. Sci. Pollut. Control Ser. Water Contam. Health* 9: 135-148.

White, A.E., S. Takehisa, E.I. Eger, S. Wolff et W.C. Stevens. 1979. Sister chromatid exchanges induced by inhaled anaesthetics, *Anesthesiology* 50: 426-430.

Wiesemann, T.L. 1994. The environmental impact of complete chlorine dioxide substitution. *In* : *Proceedings of the National Council for Air and Stream Improvement (NCASI) Technical Workshop on "Effects of alternative pulping and bleaching processes on production and biotreatability of chlorinated organics"*, 17 février 1994. NCASI, Washington (D.C.).

Wilkes, C.R., M.J. Small, J.B. Andelman, N.J. Giardino et J. Marshall. 1992. Inhalation exposure model for volatile chemicals from indoor uses of water, *Atmos. Environ.* 26A(12): 2227-2236.

Williams, D.T., F.M. Benoit et G.L. Lebel. 1998. Trends in levels of disinfection by-products, *Environmetrics* 9: 555-563.

Williams, D.T., G.L. Lebel et F.M. Benoit. 1995. *A national survey of chlorinated disinfection by-products in Canadian drinking water*, Direction de l'hygiène du milieu, Santé Canada, Ottawa (Ontario) [rapport 95-DHM-197; n° de cat. H46-2/95-197E; ISBN 0-662-24295-5].

Wilson, L.R. 1995. *An assessment of dermal absorption and inhalation of chloroform by swimmers for the purposes of estimating the dose*, thèse de doctorat, School of Public Health, Department of Environmental Health and Toxicology, State University of New York, Albany (N.Y.)

Wilson, J.T., C.G. Enfield, W.J. Dunlap, R.L. Cosby, D.A. Foster et L.B. Baskin. 1981. Transport and fate of selected organic pollutants in a sandy soil, *J. Environ. Qual.* 10(4): 501-507.

Wilson, J.T., J.F. McNabb, B.H. Wilson et M.J. Noonan. 1983. Biotransformation of selected organic pollutants in ground water. *In* : *Proceedings of the 39th General Meeting of the Society of Industrial Microbiology*, St. Paul, Minnesota, 14-20 août 1982, Society of Industrial Microbiology, Arlington (Va.), p. 225-233.

Windholz, M. 1983. *The Merck index*, 10e éd., Merck and Co., Rathway (N.J.).

Wolf, C.R., D. Mansuy, W. Nastainczyk, G. Deutschmann et V. Ullrich. 1977. The reduction of polyhalogenated methanes by liver microsomal cytochrome P-450, *Mol. Pharmacol.* 13: 698-705.

Yamamoto, S. 1996. *Carcinogenesis study of chloroform (inhalation)*. Étude inédite de la Division de la toxicologie expérimentale, Japan Bioassay Research Center.

Yang, J. et R.E. Speece. 1986. The effects of chloroform toxicity on methane fermentation, *Water Res.* 20(10): 1273-1279.

Youssefi, M., S.D. Faust et S.T. Zenchelsky. 1978. Rapid determination of light and halogenated hydrocarbons in urine, *Clin. Chem.* 24(7): 1109-1111.

Yuan, J. 1993. Modeling blood/plasma concentrations in dosed feed and dosed drinking water toxicology studies, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 119: 131-141.

Zimmermann, F.K. et I. Scheel. 1981. Induction of mitotic gene conversion in strain D7 of *Saccharomyces cerevisiae* by 42 coded chemicals. *In* : F.J. De Serres et J. Ashby (éd.), *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, *Prog. Mutat. Res.* 1: 481-490.

ANNEXE A STRATÉGIES DE RECHERCHE UTILISÉES POUR RELEVER LES DONNÉES PERTINENTES

Évaluation environnementale

On a relevé les données utiles à l'évaluation de la pénétration, du devenir et de l'exposition ainsi que des effets du chloroforme dans l'environnement dans les publications de première main, les documents de synthèse et les bases de données et index commerciaux et gouvernementaux, y compris au moyen de recherches en ligne effectuées entre janvier et mai 1996, dans les bases de données suivantes : ASFA (Aquatic Sciences and Fisheries Abstracts, Cambridge Scientific Abstracts; 1990-1996), BIOSIS (Biosciences Information Services; 1990–1996), CAB (Office agricole du Commonwealth; 1990-1996), CESARS (*Chemical Evaluation Search and Retrieval System*, ministère de l'Environnement de l'Ontario et département des Ressources naturelles du Michigan; 1996), CHRIS (Chemical Hazard Release Information System; jusqu'en 1985), Current Contents (Institute for Scientific Information; 1993 – 15 janvier 1996), ELIAS (Environmental Library Integrated Automated System, [Système automatisé intégré des bibliothèques de l'environnement, bibliothèque d'Environnement Canada]; janvier 1996), Enviroline (R.R. Bowker Publishing Co.; novembre 1995- juin 1996), Environmental Abstracts (1975-février 1996), Environmental Bibliography (Environmental Studies Institute, International Academy at Santa Barbara; 1990-1996), GEOREF (Geo Reference Information System, American Geological Institute; 1990-1996), HSDB (Banque de données sur les substances dangereuses, U.S. National Library of Medicine; 1996), Life Sciences (Cambridge Scientific Abstracts; 1990-1996), NTIS (National Technical Information Service, département du Commerce des États-Unis; 1990-1996), Pollution Abstracts (Cambridge Scientific Abstracts, U.S. National Library of Medicine; 1990-1996), POLTOX (Cambridge Scientific Abstracts, U.S. National Library of Medicine; 1990-1995), RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, U.S. National Institute for Occupational Safety and Health; 1996), Toxline (U.S. National Library of Medicine; 1990-1996), TRI93 (Toxic Chemical Release Inventory, U.S. Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances; 1993), USEPA-ASTER (Assessment Tools for the Evaluation of Risk; U.S. Environmental Protection Agency; jusqu'au 21 décembre 1994), WASTEINFO (Waste Management Information Bureau of the American Energy Agency; 1973-septembre 1995) et Water Resources Abstracts (U.S. Geological Survey, département de l'Intérieur des États-Unis; 1990-1996).

En vertu des pouvoirs conférés par l'article 16 de la LCPE, on a effectué une enquête auprès de l'industrie canadienne : les entreprises étaient tenues de fournir des renseignements sur les usages, les rejets, les concentrations dans l'environnement, les effets ou d'autres données disponibles sur le chloroforme, si elles avaient, dans le cadre de leur activité commerciale, mis en jeu plus de 1 000 kg de chloroforme par année (Environnement Canada, 1997c). On s'est servi de *Reveal Alert* pour être au fait des publications scientifiques courantes concernant les effets potentiels du chloroforme sur l'environnement. Les données obtenues après juillet 1999 n'ont pas été prises en considération dans la présente évaluation sauf lorsqu'il s'agissait de données critiques obtenues pendant les soixante jours de la période d'examen public du rapport (du 3 juin au 2 août, 2000).

Évaluation des effets sur la santé humaine

Les données utiles à l'estimation de l'exposition de la population générale au chloroforme ont été relevées grâce à des recherches bibliographiques employant la stratégie de recherche par le nom (et les principaux synonymes) et le numéro d'enregistrement CAS dans les bases de données suivantes : EMBASE (version en ligne de Excerpta Medica, Elsevier Science Publishers), Environmental Bibliography (Environmental Studies Institute, Santa Barbara), Enviroline (R.R. Bowker Publishing Co.), NTIS (National Technical Information Service, département du Commerce des États-Unis), Pollution Abstracts (Cambridge Scientific Abstracts), Waternet (American Water Works Association) et Water Resources Abstracts (Cambridge Scientific Abstracts).

Pour relever les données toxicologiques utiles à l'évaluation du chloroforme, on a effectué des recherches bibliographiques en employant la stratégie de recherche par nom et par numéro d'enregistrement CAS dans les bases de données suivantes : CCRIS (Chemical Carcinogenesis Research Information System, U.S. National Cancer Institute), CESARS (Chemical Evaluation Search and Retrieval System, ministère de l'Environnement de l'Ontario et département des Ressources naturelles du Michigan), DART (Developmental and Reproductive Toxicology, U.S. Environmental Protection Agency et U.S. National Institute of Environmental Health Sciences), EMIC (base de données de l'Environmental Mutagen Information Center, Human Genome and Toxicology Program, Oak Ridge National Laboratory), GENE-TOX (Genetic Toxicology, U.S. Environmental Protection Agency), HSDB (Banque de données sur les substances dangereuses, U.S. National Library of Medicine), IRIS (Integrated Risk Information System, U.S. Environmental Protection Agency), RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, U.S. National Institute of Occupational Safety and Health) et Toxline Plus (U.S. National Library of Medicine).

Après ces recherches, on a relevé les données utiles à l'évaluation de l'exposition par l'environnement et aux effets sur la santé grâce à un profil de diffusion sélective de l'information. Les données obtenues après octobre 1999 n'ont pas été prises en considération dans la présente évaluation.